

**Akute Enzephalitiden im Erwachsenenalter:
Klinisches und ätiologisches Spektrum
und Langzeitverlauf**

HABILITATIONSSCHRIFT

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach
Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat
der Medizinischen Fakultät Charité

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dr. med. Eva Schielke
geboren am 17. Juni 1962 in Stuttgart

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix

Eingereicht am: 16. März 2001

Tag der letzten Prüfung: 6. November 2001

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H.W. Pfister
2. Prof. Dr. med. H. Prange
3. PD Dr. med. B. Wilske

„... in practice the patient presents with the symptoms of disease, not with a disease already diagnosed. Furthermore, the sequence from symptoms to syndrome to disease recapitulates the rational process by which the neurologist makes a diagnosis.“

Raymond D. Adams & Maurice Victor

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung:	
	Akute Enzephalitiden – Stand des Wissens	5
1.1.	Akute Enzephalitis – Begriffsbestimmung	5
1.2.	Epidemiologie akuter Enzephalitiden	6
1.3.	Ätiologie akuter Enzephalitiden	8
1.4.	Klinisches Bild und weitere Befunde bei akuten Enzephalitiden im Erwachsenenalter	12
1.5.	Letalität und Morbidität akuter Enzephalitiden	15
1.6.	Prognostisch relevante Faktoren bei akuten Enzephalitiden	18
2.	Ziele der Studie	20
3.	Methoden	23
3.1.	Retrospektive Aktenanalyse	23
3.2.	Katamnestische Untersuchung	24
3.2.1.	Bewertung des klinischen Outcome	24
3.2.2.	Neuropsychologische Testung	25
3.2.3.	Akustisch ereignis-korrelierte Potentiale	28
3.2.4.	Craniale Magnetresonanztomographie	29
3.2.5.	Soziale Krankheitsfolgen (Handicap)	31
3.2.6.	Subjektive Lebensqualität und psychosoziale Faktoren	31
3.3.	Statistik	34
3.4.	Übersicht über den Ablauf der Studie	34
4.	Ergebnisse	35
4.1.	Ätiologie	35
4.2.	Klinisches Bild	38
4.3.	Entzündungszeichen in Blut und Liquor	44
4.4.	Elektroenzephalographische Befunde	46
4.5.	Akutverlauf und Letalität	47
4.6.	Klinisches Outcome	50
4.7.	Neuropsychologie	60

4.8.	Akustisch ereignis-korrelierte Potentiale	69
4.9.	Craniale Magnetresonanztomographie akut und im Langzeitverlauf	71
4.10.	Ventricle-brain-ratio im Verlauf	84
4.11.	Soziale Krankheitsfolgen (Handicap)	88
4.12.	Subjektive Lebensqualität und psychosoziale Faktoren	90
5.	Diskussion	105
6.	Zusammenfassung	118
7.	Literaturverzeichnis	120
8.	Verzeichnis der Abkürzungen	131
 Anhang		
	Danksagung	133
	Eidesstattliche Versicherung	135

1. Einleitung:

Akute Enzephalitiden – Stand des Wissens

1.1. Akute Enzephalitis – Begriffsbestimmung

Im wörtlichen Sinne kann der Begriff „Enzephalitis“ auf jedwede Entzündung des Gehirns angewandt werden, bei einer entzündlichen Mitbeteiligung der Hirnhäute wird man von einer Meningoenzephalitis sprechen (41). Im klinischen Sprachgebrauch wird der Begriff aber von vielen eingeengt auf zerebrale Entzündungskrankheiten viraler oder vermeintlich viraler Genese (25, 204), während andere auch nicht-virale Infektionskrankheiten des Gehirns (61, 62, 69), wieder andere zusätzlich autoimmunologisch bedingte Entzündungen des Zentralnervensystems darunter subsummieren (155). Diese terminologische Unschärfe führt dazu, daß den meisten klinischen Studien zu akuten Enzephalitiden als erstes eine Definition der Krankheitsentitäten, die jeweils gemeint sind, vorangestellt ist. Der Notwendigkeit folgend, soll dies auch hier geschehen:

Die vorliegende Untersuchung zu akuten Enzephalitiden befaßt sich mit zerebralen Erkrankungen, die sich innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen entwickeln und bei denen aufgrund von Liquorbefunden, neuroradiologischen Befunden und/oder histopathologischen Befunden eine entzündliche Genese gesichert oder mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, und zwar unter Einschluß von viralen Infektionen, nicht-viralen Infektionen, Autoimmunprozessen und ätiologisch ungeklärten Fällen. Der Einfachheit halber werden auch akut-entzündliche ZNS-Erkrankungen mit zusätzlichen Zeichen der meningealen Affektion – also eigentlich Meningoenzephalitiden – als akute Enzephalitiden bezeichnet. Wegen des in aller Regel klinisch stark differierenden Erscheinungsbildes sollen lediglich eitrige Entzündungen und Parasitosen nicht miteinbezogen werden.

Es sei darauf hingewiesen, daß der Begriff in der zitierten Literatur nicht in allen Arbeiten deckungsgleich gehandhabt wird.

1.2. Epidemiologie akuter Enzephalitiden

Inzidenz

Akute Enzephalitiden sind seltene Erkrankungen, die vorwiegend sporadisch auftreten. Endemisch sind in manchen Gegenden arthropoden-übertragene Enzephalitiden, wie etwa die Frühsommer-Meningoenzephalitis in Teilen Zentraleuropas oder die Japanische B-Enzephalitis in bestimmten Regionen Asiens [65, 176]. Ein epidemisches Auftreten der sogenannten Enzephalitis lethargica wurde um 1920 herum beobachtet (194), seither wurden für Mitteleuropa keine epidemischen Enzephalitiden mehr beschrieben.

In zwei älteren Studien aus Skandinavien und den USA wird eine jährliche Inzidenz von $3,5/10^5$ (1980 in der Region Helsinki) bzw. $7,4/10^5$ (1950-1981 in Olmsted County, Minnesota) berichtet (129, 142). Die unterschiedlich hohe berichtete Inzidenz erklärt sich partiell vermutlich dadurch, daß in Minnesota die durch Moskitos übertragene California-Virus-Enzephalitis endemisch auftritt (27), während Helsinki – im Gegensatz zu anderen Regionen Skandinaviens – kein Endemiegebiet für Arbo-Virus-Infektionen ist (49).

Für Deutschland liegen keine genauen Daten vor. Dem Robert-Koch-Institut wurden im Jahre 1999 unter den Rubriken „Virus-Meningoenzephalitis“ und „übrige Formen der Meningoenzephalitis“ insgesamt 1.627 Erkrankungsfälle (entspricht $2,0/10^5$ Einwohner) gemeldet. Dabei ist einerseits unklar, wie hoch die Dunkelziffer nicht gemeldeter Fälle ist, andererseits auch, wieviele dieser Fälle reine Meningitiden und wieviele Enzephalitiden bzw. Meningoenzephalitiden waren (152).

In einer Erhebung, an der sich von 1980-1990 zehn von dreizehn Hamburger neurologischen Abteilungen beteiligten, wurden 105 erwachsene Patienten mit der Abschlußdiagnose „virale Enzephalitis“ bzw. „Verdacht auf virale Enzephalitis“ erfaßt (50). Bei einem Erhebungszeitraum von elf Jahren und einer mittleren Zahl von 1,4 Mio. Einwohnern über 15 Jahre (180) entspräche dies einer jährlichen Inzidenz adulter Enzephalitisfälle von lediglich $0,7/10^5$, wobei aber zu berücksichtigen ist, daß sicher nicht alle Fälle erfaßt wurden.

Eine retrospektive Befragung neurologischer und internistischer Abteilungen in Niedersachsen erbrachte die Zahl von 214 Enzephalitiden in zwölf Jahren (1980-

91) (80). Aufgrund des Rücklaufs wurde die Erfassung von 52 % (942) aller neurologischen und 43 % (7.105) aller internistischen Betten Niedersachsens angenommen. Kinderkliniken wurden nicht befragt. Insbesondere für die ersten Jahre des Erhebungszeitraums wurde vom Autor aufgrund schwer zugänglicher Daten eine Unterrepräsentation von bis zu 40% vermutet. Am Beispiel des Erhebungsjahres 1991 sei die Inzidenz geschätzt: Bei 35 berichteten Enzephalitiden, die auf 44 % aller Betten für Innere Medizin oder Neurologie und 6,177 Mio. Einwohner über 16 Jahre (130) entfallen, kommt man – extrapoliert auf 100 % der in Betracht kommenden Betten – auf eine jährliche Inzidenz adulter Fälle von $1,3/10^5$. In derselben Studie wurden auch, als gesonderte Kategorie, „virale Meningitiden/Meningoenzephalitiden“ erfaßt, wobei nicht angegeben ist, nach welchen Kriterien zwischen einer „Meningoenzephalitis“ und einer „Enzephalitis“ differenziert werden sollte. Anzunehmen ist, daß manche Enzephalitiden auch in dieser Rubrik erfaßt wurden. Dies und die vom Autor angenommene Unvollständigkeit der Berichterstattung berücksichtigend, kann man vermuten, daß in Niedersachsen die tatsächliche jährliche Inzidenz von Enzephalitiden im Erwachsenenalter ungefähr im Bereich $1,5-1,8/10^5$ liegt. Dies dürfte für große Teile Deutschlands repräsentativ sein.

In Endemie-Regionen der Frühsommer-Meningoenzephalitis wie Baden-Württemberg beträgt die jährliche Inzidenz der FSME ca. $1,2/10^5$ (davon ca. 10-15 % im Kindesalter), wobei nur etwa die Hälfte aller Fälle eine enzephalitische bzw. enzephalomyelitische Verlaufsform nimmt (72, 74). Hier dürfte die Gesamtinzidenz adulter Enzephalitis-Fälle also schätzungsweise $2,0-2,3/10^5$ betragen.

Alters- und Geschlechtsverteilung

Virale Enzephalitiden, die durch die Erreger klassischer Kinderkrankheiten wie Mumps, Masern oder Röteln ausgelöst werden, kommen deutlich häufiger im Kindesalter vor. Insgesamt ist die Inzidenz akuter Enzephalitiden im Kindesalter vermutlich zwei-bis viermal höher als im Erwachsenenalter (95). Unter den Erwachsenen sind jüngere Altersgruppen wahrscheinlich etwas häufiger betroffen als ältere (50, 58, 118, 129, 159, 163). Unabhängig vom Lebensalter scheint eine leichte Buben- bzw. Männerwendigkeit zu bestehen: In 14 von 21 Fallserien findet sich ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes im Verhältnis 1,1-2,0:1; addiert man alle 2.342 Fälle zusammen, so kommt man auf eine Verteilung von 1,2:1 zugunsten des männlichen Geschlechtes (Tab. 1-1).

**Tab. 1-1: Altersspektrum und Geschlechtsverteilung
bei 2.342 Fällen akuter Enzephalitis (Literatur 1965-1998)**

Quelle	Fall- zahl	Alters- spektrum	Kranken- gut	♂	♀	♂:♀
Hilgenstock et al 1975 ⁵⁸	44	<10->60 J	E(>90%)	28	16	1,8:1
Koskoniemi et al 1981 ⁹³	191	15-77 J	E	93	98	0,9:1
Büttner,Dorndorf 1988 ²⁵	53	16-82 J	E	31	22	1,4:1
Berlit 1988 ¹⁶	33	<20->70 J	E	19	14	1,4:1
Schuchardt 1991 ¹⁶⁵	28	15-74 J	E	14	14	1,0:1
Hansen et al 1994 ⁵⁰	105	15-80 J	E	67	38	1,8:1
Kastner 1995 ⁸⁰	214	<20->70 J	E	102	112	0,9:1
Studahl et al 1998 ¹⁸³	27	18-84 J	E	18	9	2,0:1
Sirén et al 1998 ¹⁷²	98	17-87 J	E	51	47	1,1:1
Klemola et al 1965 ⁸⁵	108	<1->60 J	K+ E	57	47	1,2:1
Miller,Ross 1968 ¹¹⁸	68	3-70 J	K + E	37	31	1,2:1
Kennard,Swash 1981 ⁸¹	60	3-76 J	K + E	37	23	1,6:1
Nicolosi et al 1986 ¹²⁹	189	>1->60 J	K + E	107	82	1,3:1
Schlaffer 1991 ¹⁶⁰	78	4-77 J	K + E	37	41	0,9:1
Sivertsen et al 1996 ¹⁷³	44	2-74 J	K + E	27	17	1,6:1
Rautonen et al 1991 ¹⁵¹	462	1 M-16 J	K	269	193	1,4:1
Rantala et al 1991 ¹⁴⁹	70	<1-12 J	K	33	37	0,9:1
Čižman/Jazbec 1993 ³¹	170	1 M-15 J	K	98	72	1,4:1
Klein et al 1994 ⁸⁴	75	1 M-19 J	K	45	30	1,5:1
Koskiniemi et al 1997 ⁹⁶	175	1 M-15 J	K	83	92	0,9:1
Kolski et al 1998 ⁸⁹	50	1M-18 J	K	23	27	0,9:1
gesamt	2.342	1 M.-82 J.		1.276	1.062	1,2:1

Abkürzungen: J: Jahre; M: Monate, K: Kinder, E: Erwachsene

1.3. Ätiologie akuter Enzephalitiden

Die Auswertung von 22 europäischen und nordamerikanischen Fallserien, die zwischen 1960 und 1998 publiziert wurden (Tab. 1-2), zeigt, daß die häufigste akute Enzephalitis jene unklarer Ätiologie ist: Ihr Anteil an den jeweiligen Gesamtfallzahlen liegt zwischen 28 und 91 %. Kumuliert man alle 2.374 Fälle, so kommt man auf eine Häufigkeit der Enzephalitiden unklarer Ätiologie von 51 %. Wie Abb. 1-1 veranschaulicht, hat trotz großer Fortschritte der infektiologischen Diagnostik in den vergangenen Jahrzehnten der Anteil ursächlich geklärter Fälle nicht erkennbar zugenommen.

Tab.1-2: Ätiologie akuter Enzephalitiden in 2.374 Fällen (Literaturübersicht 1960-1998)

Quelle	Zeitraum	Region	Pat.-gut	Fallzahl	unklar	HSV-1	VZV	Mumps-Virus	Masern-Virus	Entero-Viren	Adeno-viren	Röteln-Virus	Influenza-Viren	EBV	Arbo-Viren	andere Viren	Mycoplasma pneumoniae	andere nicht-virale Erreger	nicht-infektiös
Meyer et al 1960	1953-1958	MC#	K+E	139	39	13	-	-	22	10	-	-	-	-	20	24	-	11	-
Klemola et al 1965	1958-1963	FL	K+E	34	17	2	-	4	-	-	3	-	1	-	5	2	-	-	-
Miller/Ross 1968	1964-1967	GB	K+E	68	45	12	-	-	1	-	1	-	-	-	-	6	-	-	3
Hilgenstock 1975	1965-1972	D	E	44	40	1	-	-	1	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
Koskonieni et al 1981	1967-1978	FL	E	191	112	24	5	13	3	7	4	1	1	-	1	9	5	5	1
Kennard/Swash 1981	1963-1978	GB	K+E	60	48	6	-	2	-	-	-	-	1	3	-	-	-	-	-
Nicolosi et al 1986	1950-1981	USA	K+E	189	133	4	12	14	5	5	-	3	1	-	12	-	-	-	-
Büttner/Dorndorf 1988	1979-1986	D	E	53	32	9	4	1	1	-	3	-	1	1	1	-	-	-	-
Berlit 1988	1978-1987	D	E	33	21	7	2	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-
Rautonen et al 1991	1968-1987	FL	K	462	152	20	48	50	40	25	27	5	-	-	-	54	41	-	-
Rantala et al 1991	1973-1983	FL	K	73	32	6	17	8	4		-	2	2	-	-	1	-	1	-
Schlaffer 1991	1981-1988	D	K+E	78	43	13	6	4	3	4	-	1	1	1	1	1	-	-	-
Schuchardt 1991	1979-1986	D	E	28	17	5	1	-	1	-	-	1	-	3	-	-	-	-	-
Windorfer et al 1992	1987	D	E	37	12	8	9	-	-	-	-	-	-	-	1	7	-	-	-
Windorfer et al 1992	1987	D	K	25	9	6	3	-	6	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Čizman/Jazbec 1993	1979-1991	SL	K	170	54	17	29	4	2	-	1	5	1	1	49	7	-	-	-
Klein et al 1994	1978-1989	USA	K	75	55	2	14	-	-	-	2	-	-	2	-	-	-	-	-
Hansen et al 1994	1980-1990	D	E	105	73	15	7	-	2	1	-	-	1	2	-	3	1	-	-
Kastner 1995	1980-1991	D	E	214	113	59	23	-	1	-	-	3	2	4	7	2	-	-	-
Hokkanen et al 1996	1985-1994	FL	E	77	33	17	9	-	-	-	3	2	4	-	2	4	2	1	-
Sivertsen et al 1996	1976-1987	DM	K+E	44	33	3	-	1	2	-	-	-	1	1	-	1	-	1	1
Studahl et al 1998	1992-1996	S	E	27	13	10	1	-	-	-	-	-	1	-	1	1	-	-	-
Sirén et al 1998	1984-1994	FL	E	98	55	17	10	-	-	-	1	1	1	1	1	8	1	2	-
Kolski et al 1998	1994-1995	CAN	K	50	30	4	-	-	-	2	-	-	2	1	-	2	9	-	-
gesamt (%)	1950-1996			2374 (100)	1211 (51,0)	280 (11,8)	200 (8,4)	101 (4,3)	94 (4,0)	54 (2,3)	46 (1,9)	26 (1,1)	23 (1,0)	20 (0,9)	101 (4,3)	132 (5,6)	59 (2,5)	21 (0,9)	5 (0,2)

Abkürzungen: MC multizentrisch (80 % USA, Rest Hawaii, Puerto Rico, Europa, Südostasien); GB: Großbritannien; FL: Finnland; D: Deutschland; SL: Slowenien; DM: Dänemark; S: Schweden; CAN: Canada; K: Kinder; E: Erwachsene

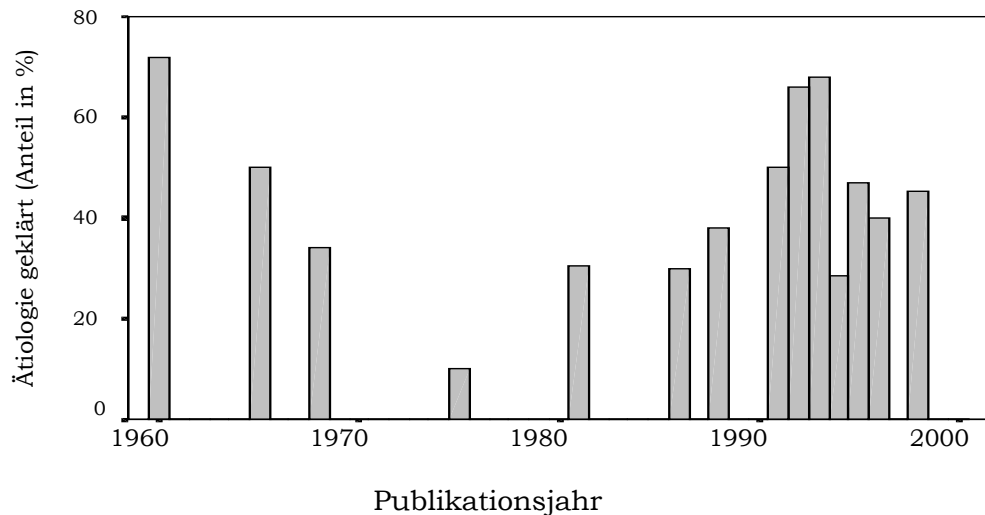
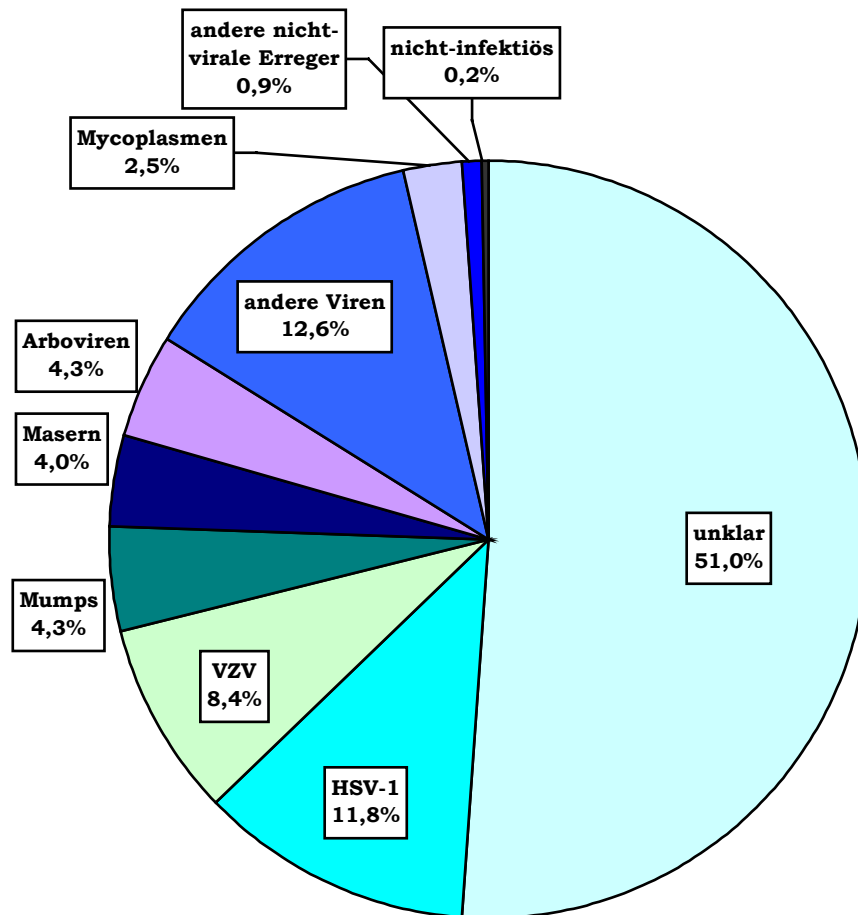


Abb. 1-1: Prozentualer Anteil von Enzephalitiden mit gesicherter Ursache in 22 zwischen 1960 und 1998 publizierten Fallserien (bei mehreren Publikationen in einem Jahr wurde der Mittelwert dargestellt)

Unter den Enzephalitiden, deren Ursache geklärt werden kann, ist die Herpes-simplex-Enzephalitis mit recht hoher Konstanz die häufigste (ca. 12 % aller Enzephalitiden), gefolgt von Enzephalitiden, die durch das Varizella-zoster-Virus verursacht werden (ca. 8-9 %). Vorwiegend im pädiatrischen Krankengut spielen als häufige Erreger noch Mumps- und Masern-Viren eine Rolle (bei Kindern jeweils bis zu ca. 10 % aller Fälle), wobei hier in Ländern mit konsequenter kindlicher Schutzimpfung in den vergangenen Jahren ein fast vollständiger Rückgang zu verzeichnen war (94). Als identifizierbare Erreger wurden in den durchgesehenen Publikationen eine große Vielzahl weiterer Viren berichtet, ihr Anteil am Gesamtkrankengut liegt in Bereichen von jeweils ca. 2 % (Entero- und Adeno-Viren), bzw. 1 % und weniger (Abb.1-2).

Der Anteil von Arboviren variiert naturgemäß sehr stark, je nachdem, ob die Erhebung in einem Endemiegebiet durchgeführt wurde oder nicht. Die größte Häufigkeit wird in einer Fallserie aus einer slowenischen Kinderklinik berichtet: Hier handelte es sich in 29 % aller Fälle um eine zentraleuropäische Zeckenenzephalitis (31). In Anbetracht des im Kindesalter bekanntermaßen benignen Verlaufes dieser Erkrankung (74, 105) muß man sich aber fragen, ob die Autoren hier nicht rein meningitische Verläufe miteingerechnet haben.



**Abb. 1-2: Ätiologie akuter Enzephalitiden in 2.374 kumulierten Fällen
(Publikationen 1960-1998)**

Der Anteil nicht-viraler Erreger ist schwieriger einzuschätzen, da manche Autoren sie in ihre Fallserien miteinschließen (61, 89, 93, 116, 172, 172), andere hingegen explizit nicht (16, 25, 81, 129, 183) – womit sie stillschweigend und unbewiesen unterstellen, daß sämtliche Fälle ungeklärter Ätiologie ebenfalls viraler Genese sein müssen. Tatsächlich zeigen zahlreiche kleinere Fallserien oder Kasuistiken, daß insbesondere Mycoplasmen (1, 64, 138, 161, 175), aber auch Legionellen (141, 144), Rickettsien (170), Chlamydien (47), Borrelien (13, 126, 140, 154), Listerien (6, 39, 46, 67, 71, 87, 185, 206) und Mycobakterien (32, 91, 101) enzephalitische Krankheitsbilder verursachen können, die in ihrer Phänomenologie nicht von virusbedingten Erkrankungen zu unterscheiden sind. Dennoch darf vermutet werden, daß sie von der Gesamtzahl akuter Enzephalitiden nur einen kleinen Teil bedingen. Der häufigste nicht-virale Erreger ist sicher noch *Mycoplasma pneumoniae*,

welcher in einer pädiatrischen Serie immerhin für 9 % aller Fälle verantwortlich gemacht werden konnte (151).

Für nicht-erregerbedingte akute Enzephalitiden – als deren wesentliche Vertreterin die akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) gelten darf - gilt ähnliches wie für jene, die durch nicht-virale Erreger verursacht werden: Sie werden nur unregelmäßig in Fallserien mitaufgenommen, so daß ihre Häufigkeit innerhalb der akuten Enzephalitiden nicht genau einzuschätzen ist. Da über die ADEM jedoch fast ausschließlich Kasuistiken (19, 83, 117, 122, 133, 137, 178, 181, 191) oder Serien mit kleinen Fallzahlen (12, 26, 77, 107, 157, 166, 171, 196) – die größte umfaßt 28 Kinder in einem Zeitraum von 15 Jahren (33) - vorliegen, kann man ihre Inzidenz als relativ gering einschätzen; sie ist aber im pädiatrischen Krankengut sicher höher als im adulten.

1.4. Klinisches Bild und weitere Befunde bei akuten Enzephalitiden im Erwachsenenalter

Prodromi und Symptome

In ca. 40-60 % geht einer akuten Enzephalitis ein Prodromalstadium voraus, am häufigsten in Form eines grippalen Infektes, allgemeiner Abgeschlagenheit oder gastrointestinaler Beschwerden. Hautveränderungen sind meist die Vorboten einer Masern-, Röteln- oder Varizella-zoster-Enzephalitis. Bei Aufnahme klagen 36-72 % der Patienten über Kopfwahl, Fieber besteht bei 32-68 %, ein Meningismus läßt sich in der neurologischen Untersuchung bei 25-60 % aller Patienten feststellen.

Klinisches Leitsymptom ist am häufigsten eine Bewußtseinstörung: Ca. 35-40 % der Patienten sind somnolent und ca. 7-17 % komatös. Qualitative Bewußtseinsstörungen in Form von Desorientiertheit, Verwirrtheit und Antriebsminderung werden bei ungefähr 20-60 % der Patienten beobachtet, psychotische Bilder in 5-17 % aller Fälle. Demgegenüber stehen fokalneurologische Zeichen eher im Hintergrund: Bei ca. 20 bis maximal 50 % der Kranken finden sich – nur selten hochgradige – Halbseitensymptome, bei ca. 5-20 % Dysphasien, und bei ungefähr 20 % Zeichen der Hirnstamm- oder, seltener, der Kleinhirnaffektion. Epileptische Anfälle werden mit recht unterschiedlicher Häufigkeit berichtet, die Angaben schwanken zwischen 5 und 55 %, in der Mehrzahl aller Studien liegt ihr Vorkommen bei ca. 20-30 %. (16, 25, 50, 58, 85, 93, 117, 160, 173, 183)

Liquorbefunde

Meistens besteht eine geringe bis mäßige (Zellzahl selten $> 1000/\mu\text{l}$) , vorwiegend lymphozytäre Pleozytose; allerdings kann in 3-20 % der Fälle die Zellzahl auch normal sein (16, 25, 58, 85, 160). Normale Zellzahlen in bis zu 40 % aller Fälle werden nur in zwei Serien beschrieben (118, 173). Das Liquorgesamteiweiß ist überwiegend leicht erhöht; in 10-80 % der berichteten Fälle (im Mittel ungefähr bei 40 %) liegt es innerhalb des Normbereichs. Der Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese durch Quotientenbildung oder isoelektrische Fokussierung wird nur in zwei Studien erwähnt und war mit einer Häufigkeit von 42 bzw. 51 % positiv (160, 165).

Elektroenzephalogramm (EEG)

Ein normaler EEG-Befund bildet eine Ausnahme; in 84-92 % aller Fälle finden sich – einzeln oder in Kombination – Allgemeinveränderungen, Herdbefunde oder epilepsietypische Potentiale (25, 58, 160, 173).

Zerebrale Bildgebung

Die Sensitivität der cranialen Computertomographie (cCT) liegt in fast allen Studien, in denen CT-Befunde Erwähnung finden, bei etwas über 30 %, wobei fokale Läsionen die häufigsten Veränderungen sind, gefolgt von Zeichen der Hirnschwellung und – vorwiegend bei Herpes-Enzephalitiden – hämorrhagischen Veränderungen (16, 25, 160, 173). Für die in Asien endemische Japanische Enzephalitis konnte die Überlegenheit der Magnetresonanztomographie gegenüber der Computertomographie in einer Studie an 31 Patienten gezeigt werden (75). Für die enzephalitische und enzephalomyelitische Verlaufsform der FSME sind thalamische Läsionen als typischer MRT-Befund gut belegt (74). Auch für die Herpes-simplex-Enzephalitis und die akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) sind die – hohe – Sensitivität der MRT und ein typisches Befundmuster – temporale Läsionen bzw. ausgedehnte mehrortige Marklagerläsionen - durch mehrere Arbeiten belegt (12, 26, 38, 107, 164, 171, 184). Zur Wertigkeit der MRT bei Enzephalitiden anderer Genese liegen jedoch vorwiegend Einzelfallberichte – etwa zur Listerien-Rhombenzephalitis (39, 71) oder zur paraneoplastischen limbischen Enzephalitis (76, 88) – vor. Es ist jedoch davon auszugehen, daß das MRT grundsätzlich sensitiver ist als das CT.

Tab. 1-3: Letalität und Morbidität akuter Enzephalitiden in 2.368 Fällen (Literaturübersicht 1960-1998)

Quelle	Beobachtungs- zeitraum	Kranken- -gut	Fallzahl	HSV-1 n (%)	Tod n (%)	Defekt n (%)
Hilgenstock 1975 ⁵⁸	1965-1972	E(>90%)	44	k.A.*	6 (13,6)	5 (11,4)
Koskonieni et al 1981 ⁹³	1967-1978	E	191	24 (12,6)	12 (6,3)	43 (22,5)
Büttner/Dorndorf 1988 ²⁵	1979-1986	E	53	9 (17,0)	16 (30,2)	10 (18,9)
Berlit 1988 ¹⁶	1978-1987	E	33	7 (21,2)	4 (12,1)	10 (30,3)
Schuchardt 1991 ¹⁶⁵	1979-1986	E**	28	5 (17,9)	2 (9,5)	21 (75,0)
Windorfer et al 1992 ²⁰⁴	1987	E	37	8 ((21,6)	0	5 (13,5)
Hansen et al 1994 ⁵⁰	1980-1990	E	105	15 (14,3)	11 (10,5)	50 (47,6)
Kastner 1995 ⁸⁰	1980-1991	E	214	59 (27,6)	21 (9,8)	71 (33,2)
Sirén et al 1998 ¹⁷²	1984-1994	E	98	17 (17,3)	1 (1,0)	13 (13,3)
Studahl et al 1998 ¹⁸³	1992-1996	E	27	10 (37,0)	1 (3,7)	9 (33,3)
<i>Zwischensumme E</i>	<i>1965-1996</i>		<i>830</i>	<i>154/786 (19,6)</i>	<i>74 (8,9)</i>	<i>237 (28,6)</i>
Meyer et al 1960 ¹¹⁶	1953-1958	K+E	139	13 (9,4)	14 (10,1)	21 (15,1)
Klemola et al 1965 ⁸⁵	1945-1963	K+E	108	2/34 (5,9)***	11 (10,6)	k.A.
Miller/Ross 1968 ¹¹⁸	1964-1967	K+E	68	12 (17,6)	11 (16,2)	7 (10,3)
Kennard/Swash 1981 ⁸¹	1963-1978	K+E	60	6 (10,0)	9 (15,0)	17 (28,3)
Nicolosi et al 1986 ¹²⁹	1950-1981	K+E	189	4 (2,1)	11 (5,8)	k.A.
Sivertsen et al 1996 ¹⁷³	1976-1987	K+E	44	3 (6,8)	4 (9,1)	22 (50,0)
Schlaffer 1991 ¹⁶⁰	1981-1988	K+E	78	13 (16,7)	9 (11,5)	44 (56,4)
<i>Zwischensumme K+E</i>	<i>1953-1988</i>		<i>686</i>	<i>53/612 (8,7)</i>	<i>68 (10,0)</i>	<i>111/389 (28,5)</i>
Rantala et al 1991 ¹⁴⁹	1973-1983	K	70	6 (8,6)	1 (1,4)	k.A.
Rautonen et al 1991 ¹⁵¹	1968-1987	K	462	20 (4,3)	13 (2,8)	31 (6,8)
Windorfer et al 1992 ²⁰⁴	1987	K	25	6 (24,0)	0	1 (4,0)
Čizman/Jazbec 1993 ³¹	1979-1991	K	170	17 (10,0)	3 (1,8)	17 (10,0)
Klein et al 1994 ⁸⁴	1978-1989	K	75	2 (2,7)	3 (4,0)	21 (28,0)
Kolski et al 1998 ⁸⁹	1994-1995	K	50	4 (8,0)	1 (2,0)	33 (67,0)
<i>Zwischensumme K</i>	<i>1968-1995</i>		<i>852</i>	<i>55 (6,5)</i>	<i>21 (2,5)</i>	<i>103/782 (13,2)</i>
<i>gesamt</i>	<i>1945-1995</i>		<i>2368 (100)</i>	<i>262/2250 (11,6)</i>	<i>166 (7,0)</i>	<i>451/2001 (22,5)</i>

Abkürzungen: K: Kinder; E: Erwachsene; k.A.: keine Angaben

* Im Beobachtungszeitraum wurde noch keine systematische virologische Diagnostik durchgeführt, ein Erregernachweis gelang nur bei 4 Patienten

** Die Studie umfaßt nur intensivmedizinisch behandelte Patienten

*** Virologische Untersuchungen wurden nicht im gesamten Beobachtungszeitraum, sondern erst ab 1958 durchgeführt

1.5. Letalität und Morbidität akuter Enzephalitiden

Letalität

Zwischen 1960 und 1998 wurden 22 Fallserien akuter Enzephalitiden publiziert, dabei wird die Letalität mit 0-30,2 % angegeben. Allerdings stellt die Serie mit einer Letalität von 30,2 % (25) eine extreme Ausnahme dar, die sich auch nicht durch Besonderheiten wie etwa eine Präselektion besonders kranker Patienten erklären läßt. In sämtlichen anderen Serien liegt die Letalität unter 17 %, davon in 13 Serien unter 10 %. Im Mittel ergibt sich für alle aufsummierten 2.368 Fälle eine Letalität von 7,0 % (Tab.1-3). Vergleicht man die Fälle, in denen ausschließlich über pädiatrische Patienten berichtet wird, mit denjenigen, in denen ausschließlich über adoleszente und erwachsene Patienten berichtet wird, so sieht man, daß die Letalität im pädiatrischen Krankengut ganz erheblich niedriger ist (8,9 % versus 2,5 %) (Abb. 1-3).

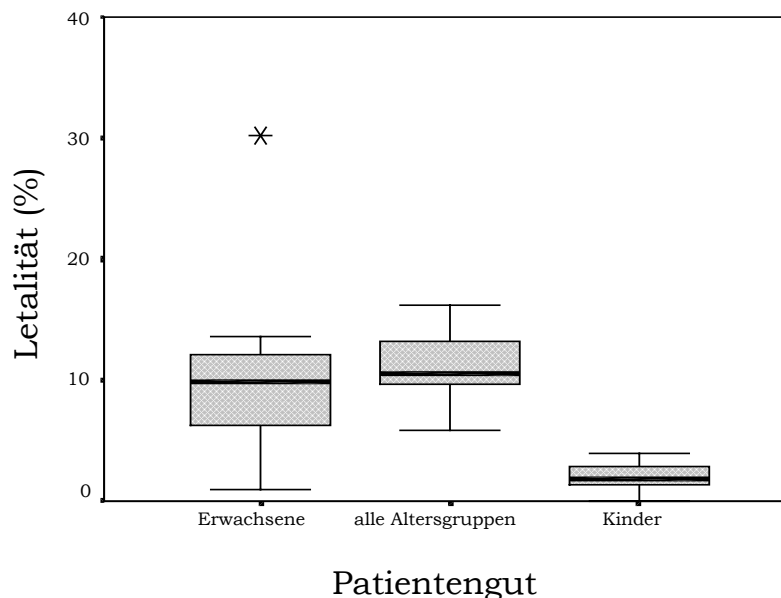


Abb. 1-3: Mittlere Letalität im adulten, gemischten und pädiatrischen Krankengut in 22 Fallserien aus dem Beobachtungszeitraum 1945-1996

Dies mag folgende Gründe haben: Im Gegensatz zu den pädiatrischen Serien (Gesamtbeobachtungszeitraum 1973-1995) umfaßt ein größerer Teil der adulten und gemischten Serien die 1950er und 60er Jahre des 20. Jahrhunderts, in denen die therapeutischen Optionen der neurologischen Intensivmedizin noch begrenzter waren und in denen zur Behandlung der mit einer besonders hohen Letalität behafteten Herpes-simplex-Enzephalitis weder Vidarabin (eingeführt ca. 1977) noch Aciclovir (eingeführt ca. 1984) zur Verfügung standen. Tatsächlich ist auch der Anteil der Herpes-simplex-Enzephalitis (HSE) mit 19,6 % im

adulten Krankengut erheblich höher als im pädiatrischen (6,5 %), wenngleich sich keine unmittelbare Korrelation zwischen dem Anteil der HSE und der Letalität in den einzelnen Fallserien errechnen läßt. Auch mahnt die eingangs erwähnte terminologische Unschärfe des Begriffes „Enzephalitis“ zu Zurückhaltung im unmittelbaren Vergleich von Studien, deren Einschußkriterien oft nicht genau definiert sind. Trotz dieses Vorbehaltes darf aber vermutet werden, daß Enzephalitiden bei Kindern – zumindest jenseits des Säuglingsalters – häufiger blande verlaufen als bei Erwachsenen.

Morbidität

Die Angaben zu Defektheilungen variieren zwischen 4 % und 67 % (in der Serie von Schuchardt (165) liegt ihr Anteil bei 75 %, hierbei handelt es sich aber um ein präselektiertes Krankengut, da nur intensivmedizinisch behandelte Patienten erfaßt wurden). In der Summe ergibt sich auch hier wieder der Eindruck günstigerer Verläufe im Kindesalter (Tab. 1-3). Im Gegensatz zur Letalität sind die Angaben zur Morbidität schwer zwischen den einzelnen Studien zu vergleichen, da sie in hohem Maße von der Subtilität der angewandten Kriterien und dem Beurteilungszeitpunkt abhängen (In den meisten Publikationen beziehen die Angaben sich auf den Zustand der Patienten bei Entlassung).

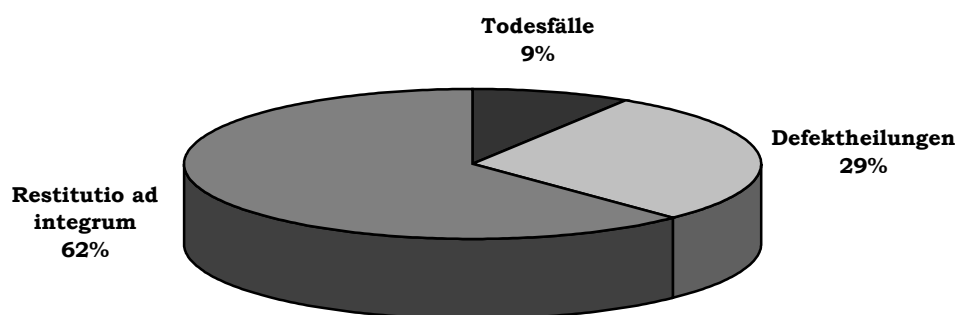


Abb. 1-4: Kumulierte Letalität und Morbidität akuter Enzephalitiden im adulten Krankengut (830 publizierte Fälle, Beobachtungszeitraum 1965-1996)

Langzeitverlauf

Büttner und Dorndorf fanden bei 37 Erwachsenen, die 1-5 Jahre nach überlebter Enzephalitis neurologisch nachuntersucht wurden, in 27 Fällen (73,0 %) eine vollständige oder weitestgehende Rückbildung neurologischer Symptome, in vier Fällen (10,8 %) „leichte Defekte“ und in sechs Fällen (16,2 %) eine schwere Behinderung. Hirnorganische Psycho-

syndrome waren die häufigsten und am stärksten beeinträchtigenden Residuen (25). Berlitz fand bei der Nachuntersuchung von 23 überlebenden, erwachsenen Enzephalitispatienten nach- im Median - vier Jahren in 13 Fällen (56,5 %) Symptommfreiheit, in acht Fällen (34,8 %) nicht-behindernde Residuen und in zwei Fällen (8,7 %) schwere Behinderungen, deren Art er nicht berichtet (16). Schuchardt untersuchte 1-7 Jahre nach dem Akutstadium 26 überlebende Enzephalitispatienten einer neurologischen Intensivstation, davon waren 18 (69,2 %) vollständig genesen oder boten lediglich nicht-behindernde Residuen, fünf (19,2 %) waren leicht bis mäßig behindert und drei Patienten (11,5 %) waren vollständig pflegebedürftig. Psychopathologische Veränderungen waren mit Abstand die häufigsten bleibenden Krankheitsfolgen (165).

In drei weiteren Nachuntersuchungen, die 1-14 Jahre nach einer Enzephalitis mittels Interview bzw. Fragebogen durchgeführt wurden, lagen die Raten vollständiger oder weitgehender Beschwerdefreiheit der Überlebenden bei 36, 45 und 70 %, der Anteil bleibender schwerer Behinderungen betrug in diesen Studien 55, 29 und 30 %. Soweit angegeben, waren auch hier kognitive Einbußen und organische Wesensänderungen führend (63, 160, 173).

Während zur geistigen Leistungsfähigkeit nach Herpes-simplex-Enzephalitis (HSE) mehrere Studien (28, 78, 79, 189) vorliegen und immerhin auch eine bei FSME-Patienten (73) durchgeführt wurde, gibt es nur eine Arbeitsgruppe, die sich mit dem neuropsychologischen Outcome von Patienten mit Enzephalitiden jedweder Genese befaßt, obwohl offensichtlich auch in diesen gemischten Kollektiven bleibende kognitive Beeinträchtigungen das Hauptproblem darstellen. Hokkanen und Mitarbeiter untersuchten jeweils einen Monat nach Beginn der Symptomatik 77 Enzephalitispatienten und fanden in der neuropsychologischen Testung bei 88 % der Patienten mit HSE, aber auch bei 56 % der Patienten mit Enzephalitiden anderer Genese kognitive Defizite (61, 62). In einer weiteren, prospektiven Untersuchung von elf Patienten mit initial erheblichen kognitiven Defiziten fanden sie nach durchschnittlich drei Jahren in acht Fällen eine deutliche Besserung (63).

In der einzigen Langzeituntersuchung pädiätrischer Patienten (149) waren 46 von 70 Kindern (65,7 %), die 2-13 Jahre nach überlebter Enzephalitis neurologisch und neuropsychologisch

logisch nachuntersucht wurden, frei von Residuen, 22 (31,4 %) boten geringe, nicht-behindernde Residuen und nur 2 (2,9 %) waren schwer behindert. Im Vergleich zu einer altersgematchten Kontrollgruppe hatten die Kinder zwar das gleiche Schulniveau, jedoch schlechtere schulische Leistungen.

1.6. Prognostisch relevante Faktoren bei akuten Enzephalitiden

Art des Erregers

Wie Abbildung 1-5 exemplarisch veranschaulicht, hängt die Prognose einer akuten Enzephalitis in entscheidendem Maße vom Typ des auslösenden Erregers ab. Unter den in Mitteleuropa relevanten Enzephalitisserregern ist unzweifelhaft Herpes-simplex-Virus Typ I (HSV-1) mit der höchsten Letalität und auch Morbidität behaftet: Auch bei Patienten, die mit dem spezifisch wirksamen Virustaticum Aciclovir behandelt werden, beträgt die Letalität weiterhin ca.20 % (174, 200, 201) und ein großer Teil der Überlebenden behält leichte bis schwerste kognitive Defizite zurück (79, 113, 189).

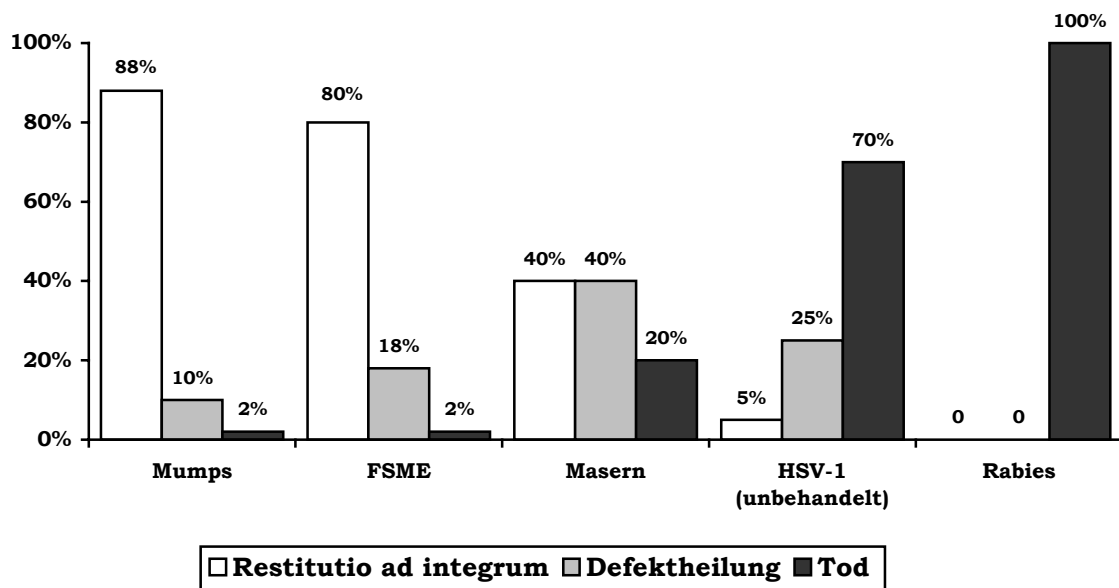


Abb. 1-5: Prognose akuter Enzephalitiden in Abhängigkeit vom Erregertyp (Angaben modifiziert nach 145, 159, 163)

Andere Faktoren

Da ein Erregernachweis oft nicht gelingt, ist die Frage nach anderen Verlaufs-prädiktoren von großer praktischer Bedeutung. In mehreren Studien hatten Patienten, die bei Aufnah-

me oder im Krankheitsverlauf komatös waren, eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit und behielten – falls sie überlebten – häufiger Defizite zurück (25, 58, 84, 151, 173). Deutliche neurologische Herdzeichen werden in drei Studien als negative Prädiktoren genannt (25, 84, 165), Herdbefunde im cranialen Computertomogramm ebenfalls in drei Studien (84, 160, 165), Herdbefunde oder periodische Komplexe im EEG in zwei Studien (165, 172). Zwei Autoren fanden, daß der Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese im Liquor vermehrt mit einer ungünstigeren Prognose einherging (160, 165). Bei Erwachsenen gibt es – allerdings eher schwache – Hinweise darauf, daß ein höheres Lebensalter gehäuft mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert ist (93, 160, 172), während im pädiatrischen Krankengut Patienten im Säuglingsalter (< 1 Jahr) einem höheren Risiko, zu sterben bzw. Defekte zurückzubehalten, unterliegen (151).

2. Ziele der Studie

Die obige Literaturübersicht weist auf folgende Forschungsdefizite hin:

Erstens:

Dem Arzt, der am Krankenbett eines Patienten mit Enzephalitis unklarer Ätiologie steht, gebricht es meist an Möglichkeiten, dem Betroffenen oder dessen Angehörigen etwas über den wahrscheinlichen weiteren Krankheitsverlauf und die Heilungsaussichten zu sagen. Denn praktisch alle verfügbaren neuroinfektiologischen Standardwerke (70, 145, 159, 163) wie auch Beiträge in neurologischen Handbüchern (3, 22, 99) sind nach Erregertypen gegliedert, vernachlässigen aber häufig nicht-infektiöse Ursachen sowie fast bis zur Gänze die zahlenmäßig dominierende Gruppe von Enzephalitiden unklarer Genese.

Nachdem sich jedoch in der jüngeren Vergangenheit trotz großer Fortschritte der infektiologischen Diagnostik die Zahl jener Enzephalitiden, deren Ursache aufgeklärt werden kann, kaum erhöht hat, muß angenommen werden, daß auch zukünftig die Ätiologie in vielen Fällen rätselhaft bleibt. Es erscheint daher berechtigt, den Blick von den möglichen Ursachen einer Enzephalitis auf deren mögliche Phänomenologie – „das einzige Einteilungsprinzip, das nichts präjudiziert, [nämlich] das Symptomatologische“ (20) - zu wenden, zumal – in respektvoller Verneigung vor Karl Bonhoeffer* - unterstellt werden darf, daß hundert verschiedene Viren nicht hundert verschiedene Arten von Enzephalitiden verursachen, sondern daß es ein begrenztes Repertoire an Reaktionsmustern des Zentralnervensystems auf exogene Noxen gibt (21).

In den bisher publizierten retrospektiven Serien akuter Enzephalitiden, die Fälle ungeklärter Ätiologie berücksichtigen, wird meist die Häufigkeit einzelner Symptome aufgelistet, es werden aber kaum einmal Syndrome beschrieben. Dementsprechend ist praktisch das einzige – negative -Prognosekriterium, das bislang herausgearbeitet wurde, die Schwere einer Vigilanzstörung; gelegentlich wird noch auf den ungünstigen prädiktiven Charakter eines schweren fokalneurologischen Defizits hingewiesen. Ein Versuch, akute Enzephalitiden syndromatisch zu ordnen und ihre Prognose unter diesem Aspekt zu untersuchen, wurde bislang nicht unternommen.

* Direktor der Klinik für Nervenkrankheiten an der Charité von 1912-38

Zweitens:

Mit der Magnetresonanztomographie steht seit knapp zwanzig Jahren eine Methode zur Verfügung, die einen exzellenten Einblick in morphologische Veränderungen des Gehirns gestattet, und die wesentlich zur raschen und sicheren Diagnose der Herpes-simplex-Enzephalitis und der ADEM beiträgt. Ihr Stellenwert in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der Gesamtheit akuter Enzephalitiden wurde bislang jedoch nicht systematisch untersucht.

Drittens

Daten zur Langzeitprognose akuter Enzephalitiden, insbesondere zur Restitution der geistigen Leistungsfähigkeit, liegen nur in begrenztem Umfang vor. Welchen Einfluß – außer dem Erreger - Faktoren der akuten Krankheitsphase und auch patientenseitige Faktoren, wie etwa Alter und Geschlecht, auf die kognitive Erholungsfähigkeit haben, wurde bisher nicht geprüft.

Viertens

Noch vollständig unbearbeitet ist die Frage, wie sich die Erkrankung an einer akuten Enzephalitis langfristig auf die Lebensumstände und auf die subjektiv empfundene Lebensqualität auswirkt. Ebenso unklar ist, welche *salutogenetische* Bedeutung – jenseits des *pathogenetisch* orientierten Blickes auf Organdysfunktionen – den sozialen und personalen Ressourcen eines Patienten nach überstandener Enzephalitis zukommen, d.h., in welchem Maße einerseits die Eingebundenheit in soziale Netzwerke, andererseits das Selbstkonzept und die individuelle Lebenseinstellung zu einer erfolgreichen Bewältigung („coping“) der Krankheitsfolgen beitragen.

Es ergaben sich folgende Arbeitshypothesen:

Hypothese 1: Erkrankungen, die sich dem Kliniker unter dem Bild einer akuten Enzephalitis präsentieren, sind nicht zwangsläufig viraler Genese; auch andere Erregertypen und nicht-infektiöse Entzündungen können dieses Bild imitieren.

Um dies zu überprüfen, sollte festgestellt werden:

- Wie ist das ätiologische Spektrum eines Kollektivs von immunkompetenten erwachsenen Enzephalitispatienten unter Einschluß *aller* Patienten, die *phänomenologisch* das Bild einer erstmals auftretenden akuten nicht-eitrigen entzündlichen Erkrankung des Gehirns bieten?

- Welchen Beitrag leisten Liquoruntersuchung, Elektroenzephalographie sowie insbesondere die craniale Magnetresonanztomographie zur Diagnosefindung?

Hypothese 2: Bestimmte Reaktionsmuster des ZNS auf eine akute Entzündung führen – unabhängig vom zugrundeliegenden Agens – zu bestimmten Langzeitfolgen. Das klinische Bild und der Akutverlauf sollten in Zusammenschau mit der cranialen Magnetresonanztomographie eine Prognosestellung auch bei fehlendem Erregernachweis gestatten.

Um dies zu überprüfen, sollte festgestellt werden:

- Welche klinisch-neurologischen Syndrome kommen vor und welche Zusatzbefunde sind dabei jeweils typisch?
- Wie ist die Langzeitmorbidity dieser Syndrome?

Hypothese 3: Eine akute ZNS-Inflammation hinterläßt als Residuum offenbar am häufigsten eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Um dies zu überprüfen, sollte festgestellt werden:

- Wie häufig und in welcher Schwere persistieren nach einer akuten Enzephalitis körperliche und wie häufig – neuropsychologisch bzw. neurophysiologisch meßbare – kognitive Defizite?
- Ergänzend sollte festgestellt werden, ob ein möglicher, enzephalitisbedingter Parenchymverlust in direktem Zusammenhang mit einer reduzierten geistigen Leistungsfähigkeit steht.

Hypothese 4: Die Krankheitsbewältigung und die subjektive Lebensqualität nach einer durchgemachten Enzephalitis werden nicht allein von der im Blickpunkt des ärztlichen Interesses liegenden Organpathologie bestimmt, sondern auch von sozialen und persönlichkeitsimmanenten Faktoren.

Um dies zu überprüfen, sollte festgestellt werden:

- Wie ist die subjektive Befindlichkeit von Patienten mit überstandener Enzephalitis und welchen Einfluß haben darauf einerseits Behinderungen, andererseits psychosoziale Faktoren?

3. Methoden

3.1. Retrospektive Analyse

Krankenakten der Neurologischen Klinik sowie – falls ein neurologisches Konsil erfolgt war - der Medizinischen Klinik m.S. Infektiologie der Charité wurden retrospektiv für den Zeitraum 1.1.1992 bis 31.10.2000 gesichtet. Eingeschlossen wurden alle immunkompetenten Patienten mit der Diagnose einer akuten nicht-eitrigen entzündlichen zerebralen Erkrankung, die folgende Kriterien erfüllten:

- akuter oder subakuter Krankheitsbeginn mit zerebralen Symptomen innerhalb von maximal vier Wochen vor Aufnahme in die Charité bzw. in ein erstaufnehmendes, zuverlegendes Krankenhaus
- die Diagnose einer Enzephalitis mußte durch entzündliche Liquorveränderungen und/oder einen pathologischen Hirnparenchymbefund im cranialen Magnetresonanztomogramm und/oder eine Hirnbiopsie gesichert oder hochwahrscheinlich sein

Ausschlußkriterien waren: primär chronischer Krankheitsverlauf; Defektsyndrom nach zurückliegender Enzephalitis; rein meningitisches Krankheitsbild; eitrige Meningoenzephalitis; fokale eitrige Entzündung (Hirnabszeß, septische Herdenzephalitis); zerebrale Parasitose; HIV-Infektion, Organ- oder Knochenmarkstransplantation, lymphoproliferative Erkrankungen, therapeutische Immunsuppression (außer Corticosteroiden). Ferner wurden Patienten ausgeschlossen mit mindestens einer früheren Krankheitsepisode von (transienter) Fokalneurologie oder Sehnervenentzündung, die nach den Poser-Kriterien (143) eine klinisch wahrscheinliche oder sichere Multiple Sklerose hatten. Hingegen wurden Patienten, bei denen die Erstmanifestation einer MS nur als *mögliche* Differentialdiagnose diskutiert wurde, absichtsvoll *nicht* ausgeschlossen, da sonst möglicherweise auch blande verlaufende monophasische Enzephalitiden exkludiert worden wären.

Erfaßt wurden klinische Daten einschließlich Labor, zerebraler Bildgebung und Elektroenzephalographie. Anhand des Arztbriefes wurde der Barthel-Index (109) zum Zeitpunkt der Entlassung bzw. Verlegung ermittelt. Mangels etablierter enzephalitis-spezifischer Skalen oder Scores wurde zur Beurteilung der Behinderung zum Entlassungs- bzw. Verlegungszeitpunkt die – für Schlaganfallpatienten validierte und weit verbreitete – Rankin Scale (191) modifiziert. Diese Modifikation erwies sich als notwendig, da die Kategorien der Rankin Scale vornehmlich auf der Mobilität des Patienten basieren, bei vielen der En-

zephalitispatienten aber kognitive Defizite, psychiatrische Symptome oder eine Epilepsie im Vordergrund standen. Als wesentliches Kriterium wurde daher die Unabhängigkeit bei der Bewältigung der „activities of daily living“ (ADL) gewählt.

**Tab. 3-1: originale Rankin Scale
und für Enzephalitispatienten modifizierte Rankin Scale**

Rang	Beschreibung (original)	Modifikation
0	no symptoms at all	Restitutio ad integrum
1	no significant disability despite symptoms: able to carry out all usual duties and activities	milde Residualsymptomatik ohne Beeinträchtigung der ADL
2	slight disability: unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance	geringe Behinderung: unfähig, alle früheren Aktivitäten auszuüben, aber unabhängig in den ADL
3	moderate disability: requiring some help, but able to walk without assistance	mäßige Behinderung: zur Bewältigung der ADL partiell auf fremde Hilfe angewiesen
4	moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance	mäßig schwere Behinderung: fremde Hilfe zu Stillung körperlicher Grundbedürfnisse erforderlich
5	severe disability: bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention	schwere Behinderung: bettlägerig, vollständig pflegebedürftig

3.2. Katamnestische Untersuchung

Überlebende Enzephalitispatienten aus dem Zeitraum 1.1.1992 bis 31.03.2000, deren Erkrankung mindestens sechs Monate zurücklag, wurden zwischen Dezember 1999 und Oktober 2000 angeschrieben und zu einer Nachuntersuchung eingeladen. Alternativ wurde ein Hausbesuch angeboten oder – als Minimalvariante – um ein Telefon-Interview gebeten. Patienten, bei denen die Katamnese eine chronisch verlaufende Erkrankung (z.B. Multiple Sklerose) ergab, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

3.2.1. Bewertung des klinischen Outcome

Mittels eines strukturierten Interviews und einer neurologischen Untersuchung wurden folgende potentielle Residuen der Enzephalitis erfaßt:

- *Funktionsstörungen* (impairment) der Pyramidenbahn, des Kleinhirns, des Hirnstamms, der Sensibilität, der Blasen-Mastdarmfunktion und der kognitiven Funktionen entsprechend dem neurologischen Befund bzw. den Angaben des Patienten (unter Verwendung der für MS-Patienten entwickelten und geringfügig modifizierten "Functional System Scale" (112))

- Vorliegen einer postenzephalitischen *Epilepsie*, Gradierung der Schwere von 1-7 nach Janz, dabei bedeutet Grad 1 Anfallsfreiheit und Fahrtauglichkeit unter antikonvulsiver Medikation und Grad 7 das wenigstens einmal wöchentliche Auftreten von Anfällen mit Sturz oder aufgehobener Handlungsfähigkeit (66).

- körperliche und/oder geistige *Behinderungen* (disability) mit Beeinträchtigung des alltagsrelevanten Leistungsvermögens (unter Verwendung der "Incapacity Status Scale" der IFMSS (International Federation of Multiple Sclerosis Societies) (112)

Ferner erfolgte eine globale Beurteilung der Behinderung anhand der modifizierten Rankin Scale; für statistische Zwecke wurden die Gruppen „gutes Outcome“ (Rang 0-2, Selbständigkeit nicht beeinträchtigt) und „schlechtes Outcome“ (Rang 3-5, partielle oder vollständige Hilfsbedürftigkeit) gebildet. Bei schwerer geistiger Behinderung wurde das Interview mit Unterstützung der Angehörigen geführt.

3.2.2. Neuropsychologische Testung

Aufgrund der heterogenen klinischen und topographischen Manifestation der Enzephalitiden wurde unter Berücksichtigung eines zeitlich vertretbaren Rahmens (durchschnittliche Testdauer ca. 90 Minuten) die in Tabelle 3-2 beschriebene Testbatterie zusammengestellt, die möglichst differenzierte Aspekte der kognitiven Leistungsfähigkeit erfassen sollte. Zum Vergleich wurde eine nach Alter, Geschlecht und Bildungsgrad gematchte Kontrollgruppe untersucht. Einzelne Tests konnten aufgrund der Schwere des kognitiven Defizits, motorischer Defizite, mangelnder Sehschärfe oder unzureichender Deutschkenntnisse nicht bei allen Personen durchgeführt werden.

Antrieb

Zusätzlich zu den aufgeführten Tests wurde der Antrieb anhand folgender Kriterien eingeschätzt: Sprachantrieb, Kommunikationsverhalten und motivationale Hinwendung zu den Testaufgaben. Als „leicht antriebsgestört“ eingestuft wurde eine Person, die einige Male motiviert werden mußte, mit der Testung fortzufahren und zusätzlich Mühe hatte, bei freier Assoziation Wörter zu nennen (S-Test). Bedurfte eine Person dagegen ständigen Zuspruchs und Lobes bei zudem sehr eingeschränktem Wortfluß, hatte sie eine „schwere Antriebsstörung“. Daß die Subjektivität der Untersuchenden eine gewisse Trennunschärfe zwischen „keiner“ und „leichter“ Antriebsstörung nach sich zieht, ist dabei unvermeidbar.

Tab. 3-2: Neuropsychologische Testbatterie

Test	Stichprobe		untersuchte Funktion	Aufgabe	Literatur
	EG (n=55)	KG (n=58)		Score/Bewertung	
Mini-Mental Status Test (MMST) nach Folstein	55	58	globales kognitives Leistungsvermögen (grobes Screening)	Score: 0-30 Punkte ≤ 25 Punkte: pathologisches kognitives Defizit	42
Wortschatztest (WST)	48	54	sogenannte „kristalline“ Intelligenz, verbale Intelligenz	Wiedererkennen von Wörtern in 42 Zeilen ansteigender Schwierigkeit mit je einem Zielwort und fünf Distraktoren (Unsinnswörtern) Score: 0-42 Punkte (Rohwert), daraus Berechnung des prämorbid IQ* mithilfe einer Normwertskala	127, 205
d2-Test (Aufmerksamkeitsbelastungstest)	49	57	Konzentration, psychomotor. Geschwindigkeit	rasches und sorgfältiges Durchstreichen von Zielzeichen (d mit zwei Strichen) in 14 Zeilen à 47 Zeichen (d's und p's mit 1-4 Strichen), pro Zeile 20 sec Zeit GZ: Gesamtzahl der pro Zeiteinheit bearbeiteten Zeichen (Geschwindigkeit) F%: prozentualer Anteil gemachter Fehler (Sorgfalt) GZ-F: Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen minus Zahl fehlerhaft bearbeiteter Zeichen (Gesamtleistungswert)	24, 179
Rey-Wortliste	50	58	verbales Lernen und Neugedächtnis	a) <i>Sofortige Wiedergabe gemerkter Wörter aus einer vorgelesenen Liste A von 15 Substantiven (5 Durchgänge), dann Wiedergabe aus einer Liste B mit 15 anderen Substantiven (1 Durchgang), dann nochmals Wiedergabe aus Liste A ohne vorheriges Vorlesen.</i> b) Nach ca. 30 min. anderer Tätigkeit (Proband wird darüber vorab nicht informiert) nochmals Wiedergabe Liste A (ohne Vorlesen) und Wiedererkennen der A-Wörter in einer Liste von 50 Wörtern. Score: 0-15 Punkte je Durchgang Summe aus 5 Versuchen, Interferenz- und Vergessensrate, Intrusionen der Liste B bei Wiedererkennen	121, 153, 179

Abkürzungen: EG: Enzephalitisgruppe, KG: Kontrollgruppe; IQ: Intelligenzquotient

* bei Erwachsenen weitgehend altersunabhängig; bei gesunden Probanden Korrelation mit Bildungsniveau

Tab. 3-2 (Fortsetzung): Neuropsychologische Testbatterie

Test	EG (n)	KG (n)	untersuchte Funktion	Aufgabe	Literatur
				Score/Bewertung	
Rey-Figurenliste	50	58	Aufmerksamkeit, figurales Lernen und Neugedächtnis	Sofortiges Zeichnen gemerkter einfacher geometrischer Formen (15 Formen werden einzeln für je 2 sec vorgelegt; 5 Durchgänge). Nach ca. 30 min. anderer Tätigkeit (Proband wird darüber vorab nicht informiert) nochmals Wiedergabe der Figuren (ohne Vorlegen) und Wiedererkennen in einer Liste von 50 Figuren.	179
				Score: 0-15 Punkte je Durchgang Summe aus 5 Versuchen, Vergessensrate, Falschpositive bei Wiedererkennen	
„digit span“ (Zahlenspanne)	48	56	Aufmerksamkeit, Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis	sofortige Wiederholung zunehmend längerer, vorgelesener Zahlenreihen (vorwärts und rückwärts)	192
				Score: je 0-12 Punkte (vorwärts und rückwärts)	
Rey-Osterrieth Complex Figure (Kopie und Spätabruf)	51	58	visuospatiales Konstruktionsvermögen, visuelles Lernen und Gedächtnis, exekutive Funktionen	Kopie: Abzeichnen einer komplexen Figur Spätabruf: Zeichnen der komplexen Figur aus dem Gedächtnis nach ca. 30 min. anderer Tätigkeit (Proband wird vorher nicht über die Aufgabe Spätabruf informiert)	106,134, 193
				Score: je 0-36 Punkte für Kopie und Spätabruf Konstruktion erkannt: ja/nein	
Uhrentest nach Shulman	50	57	visuokonstruktive Fähigkeiten, exekutive Funktionen	Einzeichnen einer Uhr mit der Uhrzeit „zehn nach elf“ in einen vorgegebenen Kreis	168
				Score: 1 (perfekt) bis 6 (keine Uhr erkennbar)	
Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop (FWIT) Version G. Bäuml	49	57	psychomotor. Geschwindigkeit, Abstraktionsvermögen, Interferenzanfälligkeit	rasches Vorlesen von Farbwörtern (rot, blau, grün, gelb) in schwarzer Schrift (Farbwortlesen, FWL) rasches Benennen farbiger Striche (Farbstrichbenennen, FSB) rasches Benennen der Farbe farbig geschriebener Farbwörter, deren Farbe nicht mit dem Farbwort übereinstimmt, z.B. rot geschriebenes Wort „blau“ (Interferenzversuch, INT)	10, 11, 45, 182
				Dauer [sec] für FWL, FSB, INT, Anzahl nicht korrigierter Fehler im INT	
Wortflüssigkeitstest (S-Test)	51	58	verbale Assoziationsflüssigkeit	Nennen möglichst vieler Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“ innerhalb von drei Minuten	10, 11, 179, 182
				Zahl der Wörter nach 1, 2 und 3 Minuten, Zahl der Wiederholungen und Regelbrüche	

Exekutivfunktionen

Die Exekutivfunktionen wurden anhand des Planungsverhaltens bei folgenden Tests beurteilt: Kopie der Rey-Osterrieth-Figur, Uhrentest und exekutiver Teil des Mini-Mental Status Test (MMST). Konnte die Testperson den Uhrentest und den exekutiven Teil des MMST problemlos ausführen, hatte aber deutliche Mühe beim Kopieren der Osterrieth-Figur, lag eine „leichte Störung der Exekutivfunktionen“ vor. War eine Person dagegen nicht in der Lage, die komplexe Figur weitestgehend fehlerfrei zu kopieren oder die Uhr zu konstruieren oder die exekutiven Aufgaben des MMST zu erfüllen, hatte sie eine „schwere Störung“ (bei Ausschluß einer visuo-konstruktiven Störung!). Nach Kopp und Thöne (90) wird das Expertenrating als ökologisch valides Verfahren zur Beurteilung exekutiver Störungen angewandt, da sich Störungen der Exekutivfunktionen oft nur im Verhalten, jedoch nicht in spezifischen Testergebnissen niederschlagen.

3.2.3. Akustisch ereignis-korrelierte Potentiale

Akustisch ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) entsprechen Hirnpotentialen, die mittels Averager-Technik aus dem EEG abgeleitet werden können und die nach akustischen Stimuli, welche eine diskriminatorischen Entscheidung (Oddball-Paradigma) erfordern, entstehen. Die klinisch bedeutsamste Komponente ist das späte positive Potential P300, das als elektrophysiologisches Korrelat kognitiver Verarbeitung gilt (17, 53, 156); die Methode kann daher als Ergänzung der neuropsychologischen Testung aufgefaßt werden.

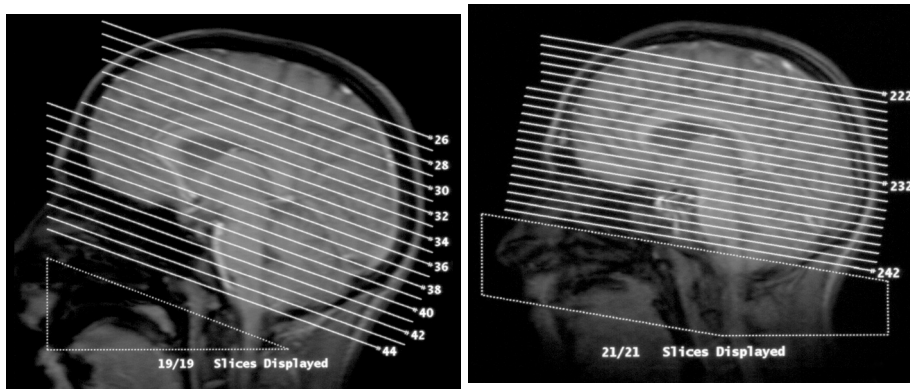
Die Untersuchung erfolgte mit einem Dantec Counterpoint Mk2 (Vers. 2.20). Den Patienten bzw. den als Kontrollgruppe untersuchten altersgematchten gesunden Probanden wurde unter standardisierten Bedingungen (ruhiger Raum, Zimmertemperatur, Untersuchung im Sitzen mit geschlossenen Augen) über einen Kopfhörer ein auditorisches Zwei-Stimulus-Diskriminationsparadigma geboten, zuvor wurden sie gebeten, in Gedanken die hohen Töne zu zählen (Zielreiz: 2000 Hz-Ton mit 20 % Auftretenswahrscheinlichkeit, Standardreiz: 1000 Hz-Ton mit 80 % Auftretenswahrscheinlichkeit; Dauer je 50 ms, Intensität 70 dB, Interstimulus-Intervall 1-2 s). Abgeleitet wurde über den Positionen Fz, Cz, Pz (10-20-System) mit Silber/Silberchlorid-Elektroden, die verbundenen Mastoid-Elektroden dienten als Referenz, Erdung an der Stirn. Zur Artefaktkontrolle wurde gleichzeitig ein Elektrookulogramm (EOG) abgeleitet. Es wurden mindestens 20 Zielreize appliziert bei getrennter Mittelung für Ziel- und Standardreize; die Untersuchung wurde mindestens einmal wiederholt.

3.2.4. Craniale Magnetresonanztomographie

Soweit möglich, wurde bei Patienten, von denen verwertbare MRTs aus der Akutphase vorlagen, ein craniales MRT angefertigt. Die Durchführung erfolgte an einem Siemens Vision 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen mit einer Kopfspule. Der Kopf des Patienten wurde für die Messung mit Hilfe eines Vakuumkissens fixiert. Angefertigt wurden transversale Schnitte in 5 mm Schichtdicke

- in T1-Wichtung (Repetition Time [TR] = 840 msec; Echo Time [TE] = 14 msec; „interslice gap“ = 0,5 mm; Field of View [FoV] 23 cm; Matrix 256 x 256),
- in T2-Wichtung (TR = 3800 msec; TE = 22 msec/90 msec [2 Echos]; „interslice gap“ = 0,5 mm; FoV 23 cm; Matrix 256 x 256),
- und in der TIRM-Sequenz (TR = 9000 msec; TE = 119 msec; Inversion Time [TI] = 180 msec; „interslice gap“ = 1 mm; FoV 24 cm; Matrix 256 x 256).

Um eine gute intraindividuelle Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden Winkel und Höhe der Schichtorientierung möglichst identisch zur Voraufnahme aus dem Akutstadium gewählt (Abb. 4.5-2). Kontrastmittel wurde nicht appliziert.



**Abb. 3-1: links: Topogramm aus der Akutphase der Enzephalitis
rechts: näherungsweise identische Schichtorientierung
bei der Nachuntersuchung (man beachte die unterschiedlich
starke Reklination des Kopfes)**

Qualitative Befundung

Mit Blick auf Art, Größe, Lokalisation und Zahl möglicher parenchymatöser Veränderungen wurden die Voraufnahmen und die im Rahmen der Nachuntersuchung angefertigten MRTs gemeinsam mit einem erfahrenen Neuroradiologen (C. Zimmer) befundet.

Planimetrische Bestimmung der „ventricle-brain-ratio“

Um einen eventuellen Volumenverlust des Großhirns als Folge der Enzephalitis möglichst quantifizierbar zu erfassen, wurde planimetrisch die sogenannte "ventricle-brain-ratio" (VBR) bestimmt, und zwar in Anlehnung an die von Bekkelund beschriebene Methode (15). Von jedem Patienten wurden korrespondierende transversale Schichten, je eine vom ersten MRT der Akutphase und eine aus der Nachuntersuchung, gescannt und mithilfe des Programms Photoshop 4.0 mit einer Auflösung von 300 dpi weiterverarbeitet. Gewählt wurden die Schichten direkt oberhalb des Caput nuclei caudati. War dies aufgrund der in der Akutphase gewählten Schnittführung nicht möglich, so wurden Schichten in Höhe des Caput nuclei caudati herangezogen. Da von manchen Patienten keine T1-gewichteten Bilder aus der Akutphase vorlagen, wurden bei allen Patienten zur VBR-Bestimmung die T2-gewichteten Aufnahmen genommen, unter Inkaufnahme einer etwas ungenaueren Darstellung anatomischer Strukturen. Mit dem Programm Scion Image, Version beta 4.0.2, wurde an den gescannten Schichten die Fläche der Seitenventrikel sowie die Fläche des Gehirns ausgemessen. Anders als bei manchen Autoren (36, 104, 135) beschrieben, wurde nicht die intrakranielle Fläche vermessen; vielmehr wurden die Grenzen am Innenrand des äußeren Liquorraumes gezogen und weite Sulci wurden ausgefahren (Abb. 4.5-3), da auf diese Weise eine äußere Hirnatrophie wesentlich besser erfaßt wird als bei Grenzziehung am Innenrand der Kalotte. Jede Messung wurde dreimal durchgeführt. Zur Berechnung der VBR (Fläche der Seitenventrikel durch Fläche des Gehirns) wurde jeweils das arithmetische Mittel der drei Messungen gewählt.



Abb. 3-2: Planimetrische Ausmessung der Ventrikelfläche und der Gehirnofläche

Sodann wurde die Differenz zwischen der VBR bei der Nachuntersuchung und der VBR aus der Akutphase gebildet und diese durch den VBR-Wert aus der Akutphase geteilt. Der so gewonnene Wert (im folgenden kurz „VBR-Delta“ genannt) zeigt also, angegeben in Prozent, die Änderung der aktuellen VBR im Vergleich zur akuten Krankheitsphase an; ein hohes VBR-Delta entspricht einem deutlichen Verlust planimetrisch meßbarer Hirnfläche.

$$\text{„VBR-Delta“} = \frac{\text{VBR}_{\text{Nachuntersuchung}} - \text{VBR}_{\text{Akutphase}}}{\text{VBR}_{\text{Akutphase}}}$$

3.2.5. Erfassung sozialer Krankheitsfolgen (Handicap)

Ein Teil des strukturierten Interviews widmete sich sozialen Beeinträchtigungen (nach WHO: handicap) als Krankheitsfolge; dabei wurde gering modifiziert die – für MS-Studien entwickelte - ”Environmental Status Scale” der IFMSS (112) verwandt. Damit werden Veränderungen im Arbeitsleben, in der finanziellen Situation, der Wohnsituation, der Abhängigkeit von fremder Hilfe, der Mobilität und der gesellschaftlichen Aktivität abgefragt und skaliert. Zusätzlich wurden die Patienten nach krankheitsbedingten Veränderungen in ihrer Partnerschaft befragt.

3.2.6. Erfassung der subjektive Lebensqualität und psychosozialer Faktoren

Die Patienten sowie nach Alter, Geschlecht und Bildungsgrad gematchte Kontrollpersonen wurden gebeten, folgende Fragebögen bzw. Selbstbeurteilungsinstrumente auszufüllen:

Lancashire Quality of Life Profile

(deutsche Version, sog. Berliner Lebensqualitätsprofil)

Dieser Fragebogen erfaßt zum einen die objektiven Lebensumstände des Patienten, seine psychosoziale Eingebundenheit, seine finanzielle und gesundheitliche Situation, und zwar durch Fragen, die mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten sind. Zum anderen sollen die Befragten ihre subjektive Zufriedenheit mit unterschiedlichen Lebensbereichen einschätzen. Eine abschließende Frage behandelt die globale Lebenszufriedenheit. Die Antwortmöglichkeiten liegen auf einer Skala von 1 („völlig unzufrieden“) bis 7 („völlig zufrieden“). Aufgrund offenkundig mangelnder Relevanz für den Großteil der Befragten wurde das in der Vorlage angesprochene Thema „Religiosität“ in der Auswertung nicht berücksichtigt. Objektive Indikatoren der Lebensqualität wurden häufig im strukturierten Interview diffe-

renzierter (und bei einer größeren Fallzahl) erfaßt und daher auf dieser Basis ausgewertet.
(132, 146)

Fragebogen zur Lebensorientierung nach Antonovsky, Kurzversion

Antonovskys Konzept des „Kohärenzerlebens“ (sense of coherence, SOC) geht davon aus, daß eine bestimmte positive Einstellung zu einer effektiveren Problembewältigung – also auch zu wirkungsvollen Coping-Strategien im Umgang mit Krankheit – führt. Dieser „Kohärenzsinn“ soll aus drei Komponenten bestehen:

- „Verstehbarkeit“ (comprehensibility) – die Fähigkeit, die soziale Umwelt rational zu verstehen und zu interpretieren,
- „Handhabbarkeit“, in manchen Publikationen auch „Beherrschbarkeit“ genannt (manageability) – die Fähigkeit, Ressourcen zu mobilisieren und diese zur Problemlösung zu nutzen
- und „Bedeutsamkeit“, gelegentlich auch „Sinnhaftigkeit“ genannt (meaningfulness) – das Gefühl, Belastungen als Herausforderungen einschätzen zu können.

In dem von Antonovsky formulierten und 1991 von Noack ins Deutsche übersetzten Fragebogen sind jedem dieser drei Aspekte mehrere Fragen zugeordnet, deren Summenwert die Ausprägung des jeweiligen Persönlichkeitsmerkmals widerspiegeln soll, wobei ein hoher Punktwert einem stark ausgeprägtem Merkmal entspricht. Der Befragte soll die Intensität oder Häufigkeit eines beschriebenen Gefühls oder Verhaltens jeweils auf einer von 1-7 skalierten Antwortmöglichkeit einordnen (Beispiel: „Haben Sie das Gefühl, daß es Ihnen ziemlich gleichgültig ist, was um Sie herum passiert?“). Die Summe dieser drei Subskalen ergibt den eigentlichen Kohärenzsinn. (5, 131)

Fragebogen zu Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen (FKK) von Krampen

Dieser Fragebogen beruht auf dem sogenannten „handlungstheoretischen Partialmodell der Persönlichkeit“ (97) und hat zum Ziel, Persönlichkeitsvariablen zu erfassen, die mit einem bestimmten Muster an Handlungstendenzen und Erlebensprozessen einhergehen. Die Probanden erhalten eine Liste von 32 Aussagen (Beispiel: „Es hängt hauptsächlich von mir ab, ob sich andere Menschen nach meinen Wünschen richten oder nicht.“), denen sie auf einer Skala von 1 bis 6 zustimmen oder sie als unzutreffend bezeichnen können. Je acht dieser Items sind einer von vier sogenannten Primärskalen zugeordnet:

- dem „Selbstkonzept eigener Fähigkeiten“ (SK): hier sollen hohe Punktwerte Selbstsicherheit und ein hohes Selbstvertrauen reflektieren,
- der „Internalität“ (I): hier soll ein hoher Punktwert bedeuten, daß der Proband seine eigenen Handlungen als wirksam und effektiv erlebt,
- der „Sozialen Externalität“ (abgekürzt P nach dem englischen „powerful others orientation“): hier drückt ein hoher Punktwert aus, daß der Proband sich als stark fremdbestimmt und häufig hilflos erlebt,

- der „Fatalistische Externalität“ (abgekürzt *C* nach dem englischen „chance control orientation“): hier drückt ein hoher Punktwert eine starke Schicksalsgläubigkeit aus. Die Skalen *SK* und *I* werden als sogenannte Sekundärskala *SKI* zusammengefaßt und sollen die Vorstellung einer Person von ihrer „Selbstwirksamkeit“ widerspiegeln: hohe Punktwerte sind mit Aktivität und Handlungsfähigkeit assoziiert, niedrige mit einer passiv-abwartenden Grundhaltung. Die Skalen *P* und *C* werden als Sekundärskala *PC* zusammengefaßt und sollen die „Externalität“ einer Person charakterisieren: hohe Punktwerte bedeuten Hilflosigkeit, Konformismus und Fatalismus, niedrige Punktwerte hingegen subjektiv erlebte Unabhängigkeit von äußeren Einflüssen. (98)

Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-SozU) von Sommer & Fydrich, Kurzversion

Mit diesem Fragebogen wird ermittelt, in welchem Ausmaß die Befragten Unterstützung aus ihrem sozialen Umfeld subjektiv wahrnehmen bzw. antizipieren. Die Probanden kreuzen auf einer fünfstufigen Likertskala den Grad ihrer Zustimmung zu 22 Aussagen wie beispielsweise „Ich habe Menschen, die sich um meine Wohnung kümmern können, wenn ich mal nicht da bin“ an. Zur Auswertung wird aus allen Fragen ein Summenwert gebildet. (43, 177)

Beck Depressionsinventar (BDI)

Dieses etablierte und gut validierte Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik erfragt depressionstypische psychische und somatische Beschwerden mit 21 Items, für die es jeweils vier Antwortmöglichkeiten (à 0-3 Punkte) gibt. Anhand des Summenscores wird abgeschätzt, ob der Befragte „keine Depression“, eine „leichte“, „mittelschwere“ oder „schwere Depression“ hat. Für die Auswertung dieser Studie wurde lediglich differenziert zwischen Patienten, die oberhalb (depressiv) bzw. unterhalb (nicht depressiv) der Grenze von 10 Punkten lagen. (14)

Fragebogen zur persönlichen Reifung nach Belastung (PRB) von Park & Maercker

Der von Park und Mitarbeitern entwickelte Fragebogen, ursprünglich als Fassung mit 50 Items konzipiert, untersucht eine mögliche (subjektive) persönliche Reifung durch ein belastendes Lebensereignis. Hier wurde die ins deutsche übersetzte Kurzform (108), die 15 Items umfaßt, angewandt. Alle Aussagen beziehen sich auf Veränderungen durch das Ereignis, in diesem Fall die Enzephalitis, wobei der Befragte die Möglichkeit hat, von 0 (=gar nicht) über 1 (=etwas) bis 2 (=sehr) die für ihn zutreffende Antwort anzugeben (Beispiel: „Durch die Erkrankung lernte ich, mehr Sinn im Leben zu finden“). Die Punkte werden zu einem Summenwert zusammengezählt, der das Ausmaß der vom Patienten wahrgenommenen Reifung wiedergeben soll. Der maximale Wert beträgt 30 Punkte. Da die Auswahl der Kontrollpersonen kein schwerwiegendes Lebensereignis berücksichtigte, wurde dieser Fragebogen nur den Enzephalitispatienten vorlegt. (137)

3.3. Statistik

Alle statistischen Testverfahren wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 9.0 für Windows durchgeführt. Vor der Durchführung einer Datenanalyse wurden metrischen Daten mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. Zur univariaten Analyse wurden normalverteilte metrische Daten mittels t-Test analysiert, bei Nichtnormalverteilung oder kleiner Gruppengröße (< 25) mit dem Mann-Whitney-U-Test, bzw. – bei mehr als zwei Stichproben – mit dem Kruskal-Wallis-Test. Nominale bzw. ordinale Daten mit wenigen Ausprägungen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Zur Einschätzung von Korrelationen wurde für ordinale Daten der Korrelationskoeffizient nach Spearman, für metrische Daten der nach Pearson berechnet. Zwei abhängige Stichproben wurden mit dem Wilcoxon-Test verglichen. Als signifikant wurden Ergebnisse gewertet, deren Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ war.

3.4. Übersicht

Abb. 3-3 gibt eine Übersicht über den zeitlichen Rahmen der Studie und die Stichprobengröße der einzelnen Untersuchungsschritte.

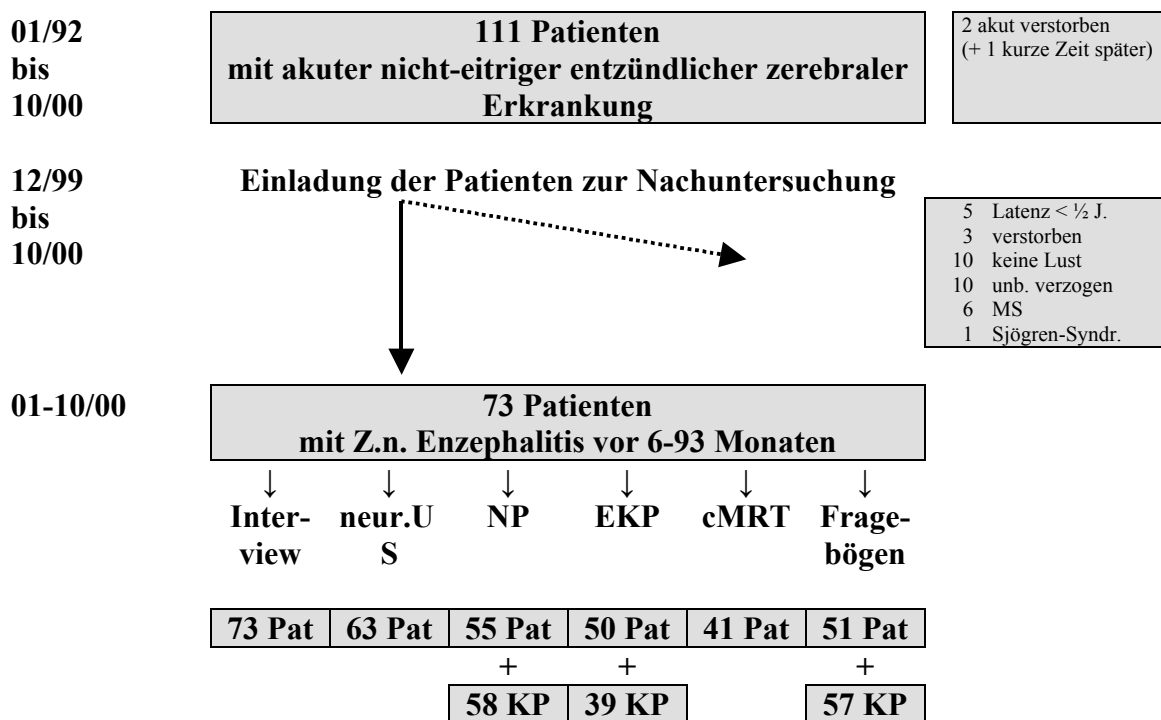


Abb. 3-3: Zeitlicher Ablauf und Aufbau der Enzephalitisstudie

Abkürzungen: neur.US: neurologische Untersuchung; NP: neuropsychologische Testung; EKP: akustisch ereigniskorrelierte Potentiale; cMRT: craniale Magnetresonanztomographie; Pat.: Patienten; KP: Kontrollpersonen

4. Ergebnisse

Von 1992 bis 2000 waren 111 Patienten mit der Diagnose oder dem dringenden Verdacht auf eine akute Enzephalitis in stationärer Behandlung der Charité. Sie waren 15 bis 91 Jahre alt, im Median 38 Jahre (Mittelwert 41,5 J.; SD 17,9 J.). Das Durchschnittsalter der 52 Männer betrug 43,4 Jahre, das der 59 Frauen 39,8 Jahre; der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

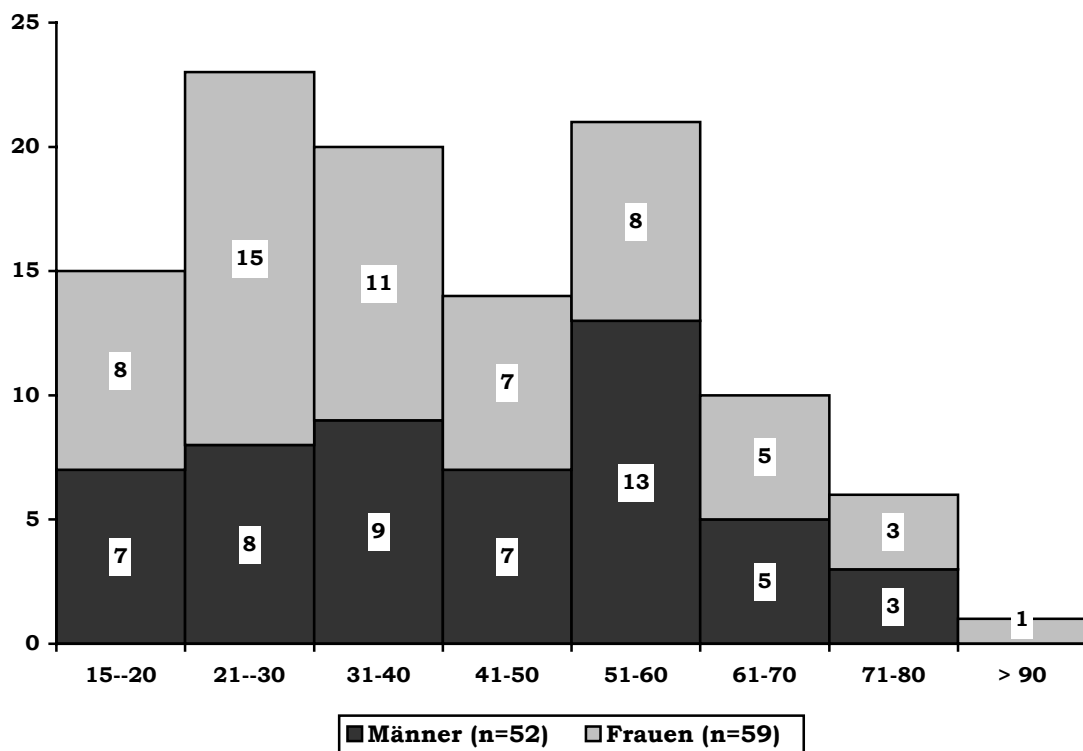


Abb. 4-1: Alters- und Geschlechtsverteilung von 111 Patienten mit akuter Enzephalitis (Charité 1992-2000)

4.1. Ätiologie

Die Ursache der Enzephalitis konnte bei 31 Patienten (28 %) geklärt werden, dabei handelte es sich in 27 Fällen um eine erregerbedingte Erkrankung, in zwei Fällen um eine akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM), in einem Fall um die zerebrale Manifestation eines bis dahin nicht diagnostizierten Sjögren-Syndroms und in einem Fall um eine paraneoplastische Enzephalitis (Tab. 4-1).

Tab. 4-1: Ursachen bei 31 Enzephalitiden mit gesicherter Ätiologie

Erreger/Ursache	n	%	Diagnosesicherung
Herpes-simplex-Virus-1	6	5,4	PCR im Liquor (6)
Varizella-zoster-Virus	8	7,2	PCR im Liquor (3) spezif. Liquor-Serum-Antikörperindex > 2,5 (3) Zoster (2)
FSME	4	3,6	Serologie* und Zeckenexposition**
Herpes-simplex-Virus-2	1	0,9	PCR im Liquor
Cytomegalie-Virus	2	1,8	PCR im Liquor
Epstein-Barr-Virus***	1	0,9	PCR im Liquor, Serologie*
Influenza-A-Virus	1	0,9	Serologie*
Masern-Virus	1	0,9	typisches Exanthem und Serologie*
Mycoplasma pneumoniae	2	1,8	Serologie*
M. tuberculosis	1	0,9	Expositionsanamnese und PCR im Liquor
ADEM	2	1,8	Hirnbiopsie
Sjögren-Syndrom	1	0,9	Sicca-Syndrom, SS-A-/Ro-Antikörper
paraneoplastisch	1	0,9	8 Mon. nach Erkrankungsbeginn Manifestation einer Melanometastase (7 J. zuvor kurativ reseziertes malignes Melanom)

Abkürzungen: PCR: Polymerase chain reaction; Mon: Monate; J: Jahre

* Serologische Befunde wurden als eindeutig gewertet, wenn es zu einem vierfachen Titeranstieg für IgG-Antikörper und/oder einem eindeutigen Nachweis von IgM-Antikörpern kam

** Expositionsorte: Niederbayern, Polen, Tschechien, südl. Brandenburg

***Bei positivem EBV-Genom-Nachweis im Liquor wurde eine erregerbedingte Enzephalitis diagnostiziert. Später entwickelte der Pat. jedoch eine klinisch sichere MS

Bei 39 Patienten (35 %) ergab sich aufgrund klinischer Aspekte, des Ansprechens auf eine kalkulierte Therapie oder grenzwertiger serologischer Befunde ein gezielter Verdacht, der jedoch nicht eindeutig belegt werden konnte (Tab. 4-2). Während in der Regel die in den Entlassungsberichten geäußerten Verdachtsdiagnosen bei Aktenlektüre wohlbegründet erschienen, bildet die Verdachtsdiagnose „Herpes-simplex-Enzephalitis“ eine Ausnahme: In elf von 13 Fällen wurde sie allein aufgrund der Symptomkonstellation Fieber/Verwirrtheit/epileptischer Anfall geäußert, ohne daß ein temporaler Herdbefund im cMRT, ein Genomnachweis im Liquor, ein erhöhter spezifischer Liquor-Serum-Antikörper-Index oder auch nur eine deutliche Titerbewegung gefunden wurden.

Die Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose (MS) wurde in den Arztbriefen bei elf Patienten als Differentialdiagnose diskutiert, bei denen ein fokales Defizit aufgetreten war, im cMRT zwei oder mehr Marklagerläsionen und im Liquor oligoklonale IgG-Banden nachweisbar waren, bei denen anamnestisch, klinisch und neurophysiologisch aber keine Mehrzeitigkeit und Mehrortigkeit der Erkrankung nachweisbar war.

Tab. 4-2: Vermutete Ursachen bei 39 Fällen akuter Enzephalitis

vermuteter Erreger/ vermutete Ursache	n	%	hinweisende Befunde
Herpes-simplex-Virus-I	13	11,7	Klinik (Fieber, Verwirrtheit, epilept. Anfälle) (13) temporaler Herd im cMRT (2)
Varizella-zoster-Virus	2	1,8	Serologie*
Cytomegalie-Virus	1	0,9	Serologie*
Epstein-Barr-Virus	2	1,8	Serologie*
Masern-Virus	1	0,9	Serologie*
Listeria monocytogenes	3	2,7	Klinik (Hirnstammenzephalitis) und Besserung unter Ampicillin
Mycoplasma pneumoniae	3	2,7	Serologie* und Besserung unter Makrolid-Antibiotika
Borrelia burgdorferi**	1	0,9	Serologie*
postvaxzinal	1	0,9	Anamnese und Klinik
parainfektios dd Erst- manifestation einer klinisch möglichen MS***	11	9,9	Infekt in der Vorgeschichte (6) WML im MRT (11) oligoklonale IgG-Banden im Liquor (11)
paraneoplastisch****	1	0,9	Klinik (limbische Enzephalitis)

Abkürzungen: Erreger siehe Anhang; WML: white matter lesions

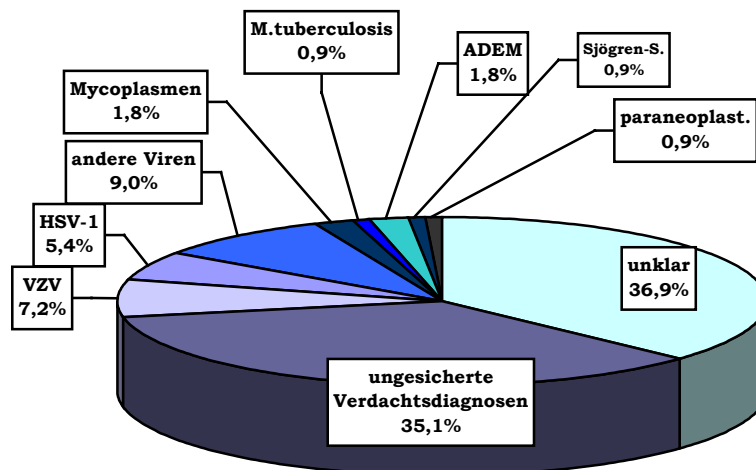
* Die Serologie wurde als nicht eindeutig beweisend bewertet, wenn es zwar zu Titerbewegungen kam, aber nicht zu einem vierfachen Anstieg und nicht zu einem erhöhten Antikörperindex und wenn kein direkter Erregernachweis gelang

** In der Katamnese ergab sich die Entwicklung einer klinisch sicheren MS

*** Die Katamnese ergab bei 4 Patienten im Verlauf eine klinisch sichere MS, ein Patient war symptomfrei geblieben, bei 6 konnte der Verlauf nicht geklärt werden.

**** in der Katamnese kein Hinweis auf Entwicklung eines Malignoms innerhalb von drei Jahren

Bei 41 Patienten (37 %) gelang es trotz zum Teil vielfältiger diagnostischer Bemühungen nicht, die Ursache näher einzugrenzen (Abb. 3-2).



**Abb. 4-2: Ätiologie von 111 akuten Enzephalitiden
(Charité 1992-2000)**

4.2. Klinisches Bild

Prodromi und Krankheitsbeginn

41 Patienten (36,9 %) erkrankten aus voller Gesundheit, bei 70 Patienten (63,1 %) ließen sich Prodromi eruieren. Am häufigsten waren grippeartige Beschwerden mit Abgeschlagenheit und Gliederschmerzen (43,2 %), gefolgt von gastrointestinalen Beschwerden (13,5 %). Bei 6,3 % der Patienten gingen der Erkrankung Hautveränderungen voraus, dabei handelte es sich in fünf von sieben Fällen um zosterische Effloreszenzen mit nachfolgender Varizella-zoster-Enzephalitis, in einem Fall um ein fleckiges Exanthem bei Masern-Enzephalitis; ein Fall blieb ätiologisch unklar. Die neurologische Symptomatik hatte im Median 4 Tage vor Aufnahme in das erstversorgende Krankenhaus begonnen.

Vorerkrankungen

Relevante Vorerkrankungen waren: bei 3 Patienten (2,7 %) ein nicht-meta-stasierendes, kurativ behandeltes Malignom in der Vorgeschichte, bei 8 Patienten (7,2 %) ein Alkoholabusus, bei 5 Patienten (4,5 %) ein Diabetes mellitus, bei einer Patientin (0,9 %) eine lang-jährige rheumatoide Arthritis.

Leitsymptome bei Aufnahme

Die Häufigkeit der bei Aufnahme bestehenden Leitsymptome ist in Abb. 4-3 dargestellt.

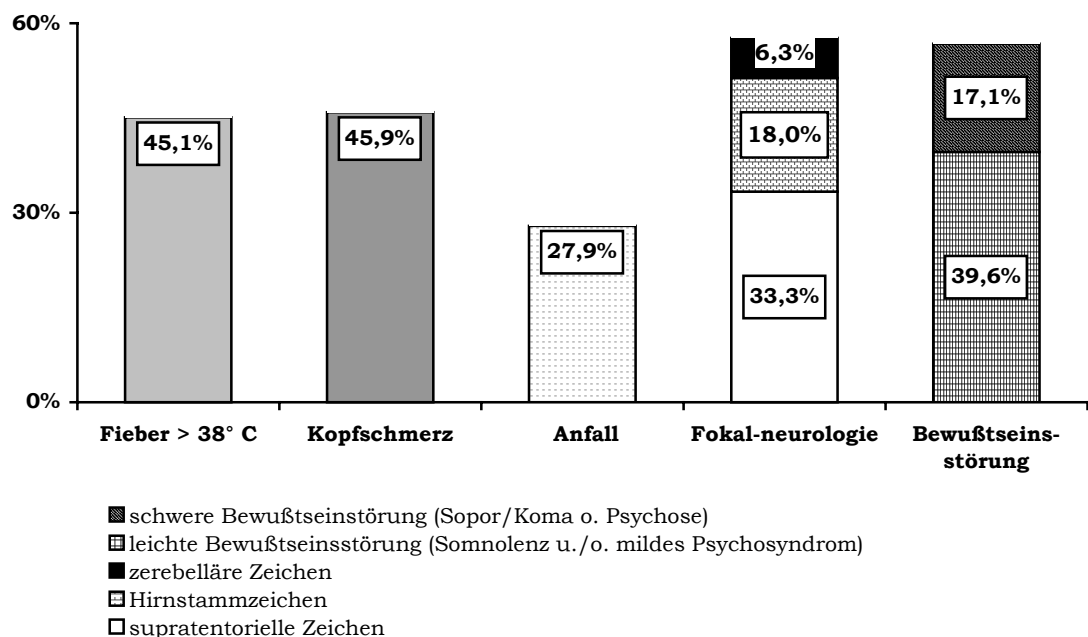


Abb.3-3:Initiale Leitsymptome bei 111 Patienten mit akuter Enzephalitis

Bewußtseinsstörungen

Bei Aufnahme waren 86 Patienten (77,5 %) wach, 18 Patienten (16,2 %) waren somnolent, fünf (4,5 %) waren soporös und zwei (1,8 %) komatös. Im weiteren Krankheitsverlauf verschlechterte sich die Vigilanz bei 19 Patienten. Das maximale Ausmaß der Vigilanzstörung in Zusammenschau mit dem Maximum psychopathologischer Veränderungen zeigt Abb. 3-4. Patienten mit einer schweren Vigilanzstörung (Sopor oder Koma) hatten signifikant häufiger Fieber (95 % vs. 34 %, $p < 0,001$) und auch epileptische Anfälle (84 % vs. 25 %, $p < 0,001$) als wache oder allenfalls somnolente Patienten. Fokalneurologische Zeichen fanden sich bei ihnen jedoch signifikant seltener als bei Patienten ohne schwere Vigilanzstörung (26 % vs. 64 %, $p < 0,01$).

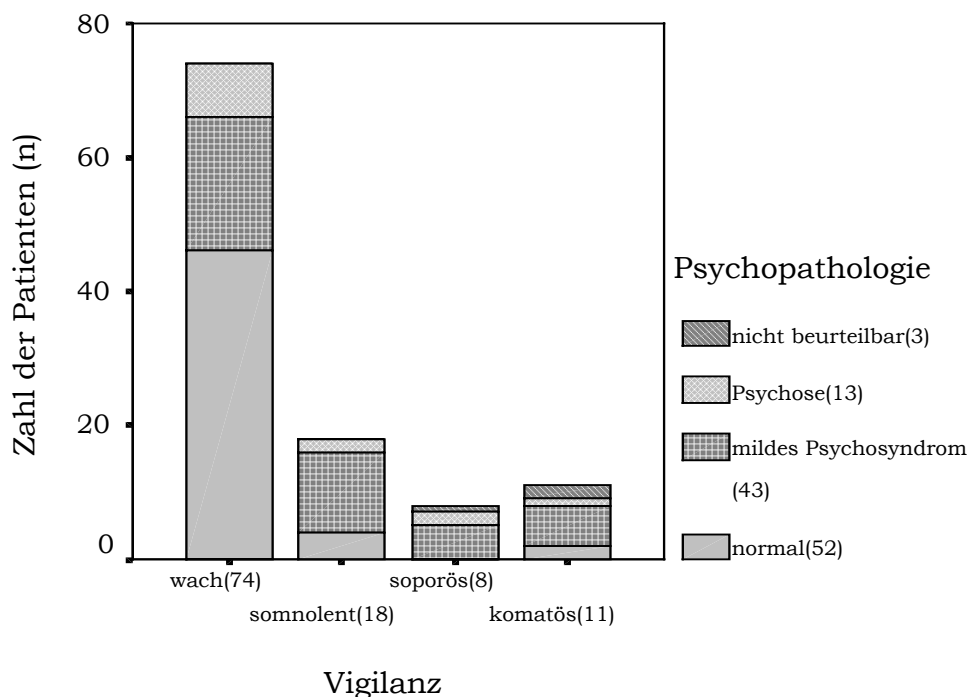


Abb. 4-4: Schwerste Ausprägung von Vigilanzstörung und psychopathologischen Symptomen im Krankheitsverlauf bei 111 Patienten mit akuter Enzephalitis

52 Patienten (46,8 %) waren psychopathologisch unauffällig. Drei bereits bei Aufnahme hochgradig bewußtseinsgetrübte Patienten (2,7 %) waren zu keinem Zeitpunkt psychopathologisch beurteilbar, da zwei von ihnen starben, ohne zwischenzeitlich einen Zustand der Kommunikationsfähigkeit erreicht zu haben; der dritte Patient behielt so hochgradige motorische Defizite, daß nur eine sehr eingeschränkte Kommunikation möglich war. Bei 43 Patienten (38,7 %) fand sich ein nicht-psychotisches organisches Psychosyndrom (F08.9 nach ICD 10), das sich vorwiegend als temporäre Verwirrtheit, Desorientiertheit und Auf-

merksamkeitsstörung äußerte und in 24 Fällen mit einer zeitweiligen Vigilanzstörung einherging.

Bei 13 Patienten (11,7 %) bestand das Vollbild einer akuten exogenen Psychose, davon trübten zwei delirante Patienten bis zum Sopor/Koma ein, ferner war eine katatone Patientin zeitweilig soporös. Keiner dieser Patienten hatte anamnestisch eine psychiatrische Erkrankung oder einen Drogenabusus; ein Patient mit einem schweren amnestischen Syndrom hatte einen hohen Alkoholkonsum gehabt. Interessanterweise handelte es sich in allen sechs Fällen eines katatonen Syndroms um junge Frauen; bei den anders ausgestalteten Psychosen waren unterschiedliche Altersgruppen und beide Geschlechter betroffen (Tab.4-4).

Fokalneurologie

Bei 64 Patienten (57,7 %) ergab die neurologische Untersuchung unterschiedlich schwere fokalneurologische Zeichen. Darunter waren 20 Patienten (18,0 %) mit einer reinen Hirnstammsymptomatik; sieben Patienten (6,3 %) mit einem zerebellären Syndrom und 37 Patienten (33,3 %) mit einer ausschließlich oder führend supratentoriellen Fokalneurologie (Tab. 4-3). Patienten mit neurologischen Herdzeichen hatten seltener Fieber ($p < 0,05$), seltener eine schwere Bewußt-seinstrübung ($p < 0,05$) und seltener epileptische Anfälle ($p < 0,05$) als Patienten ohne fokales Defizit. (Die Signifikanz dieses Unterschiedes ändert sich auch nicht, wenn man all jene Patienten, bei denen differentialdiagnostisch die Erstmanifestation einer MS erwogen wurde, aus der Berechnung herausnimmt.)

Tab. 4-3: Fokalneurologische Zeichen bei 64 von 111 Patienten mit akuter Enzephalitis

Fokalneurologie	n
Supratentorielle fokale Zeichen*	37
- „mildes“ sensibles und/oder motorisches Hemisyndrom (Gehfähigkeit erhalten)	- 26
- deutliches sensomotorisches Hemisyndrom (selbständiges Gehen nicht möglich)	- 3
- Dysphasie	- 7
- Sonstige fokale Zeichen	- 6
Hirnstammsyndrome	20
- „mild“ (Gehfähigkeit erhalten, keine Schluckstörung)	- 15
- schwer (selbständiges Gehen nicht möglich und/oder erhebliche Schluckstörung)	- 5
zerebelläres Syndrom	7
- „mild“ (Gehfähigkeit erhalten)	- 2
- schwer (selbständiges Gehen nicht möglich)	- 5

*Mehrfachnennungen möglich (z.B., wenn Hemiparese und Dysphasie vorlagen)

Tab. 4-4: Akute exogene Psychosen im Rahmen einer Enzephalitis bei 13 Patienten

Klassifikation (ICD-10)³⁷	Alter Geschl.	Fieber	epilept. Anfälle	Fokalneurologie	MRT	Ätiologie der Enzephalitis
katatonies Syndrom (F06-1)	17 w	-	2 kf	-	normal	unklar
	32 w	-	-	milde Dysphasie Hemihypästhesie re	li parietal meningeale KM-Aufnahme und hyperintenses Rindenband	unklar
	28 w	+	-	Schluckstörung	winzige pontine Signalanhebungen	unklar
	16 w	-	Serien (kf)	-	normal	Mycoplasmen
	15 w	+	Serien (kf)	-	normal	isolierte Tbc des ZNS
	27 w	+	Serien (kf u. GM)	zerebelläre Ataxie	mehrere supratentorielle Marklagerläsionen	ADEM
delirantes Syndrom (F05.0)	63 m	+	1 GM	-	normal	V.a. Mycoplasmen
	59 m	+	1 GM	-	diskretes KM-enhancement in den Basal- ganglien bds.	unklar
	37 m	+	-	-	normal	unklar*
	23 w	+	2 kf	milde Dysphasie	normal	unklar**
inkohärentes amentielles Syn- drom (F09)	25 w	+	-	-	Signalanhebung und punktförmige KM- Aufnahme in den Basalganglien bds.	V.a. Mycoplasmen
	74 m	+	-	-	normal	unklar
amnestisches Syndrom (F04)	60 m	-	-	-	temporomesiale Signalanhebungen bds.	unklar ***

Abkürzungen: Geschl.: Geschlecht; kf: komplex-fokal; GM: Grand mal

* und **: Bei beiden Patienten wurde der V.a. eine Herpes-simplex-Enzephalitis geäußert und mit Aciclovir behandelt, die infektiologischen Befunde unterstützen diesen Verdacht aber nicht hinreichend

*** Bei diesem Patienten wurde – wegen der einer limbischen Enzephalitis gleichenden Klinik – ein paraneoplastisches Syndrom vermutet, die Katamnese ergab aber kein Tumorleiden

Epileptische Anfälle

Eine vorbestehende Epilepsie war bei keinem Patienten bekannt. In 31 Fällen (27,9 %) war ein erster epileptischer Anfall Anlaß zur Aufnahme. Im Verlauf des Klinikaufenthaltes kam es bei weiteren acht Patienten zu mindestens einem Anfall, so daß insgesamt 39 Patienten (35,1 %) epileptische Anfälle erlitten (Abb. 4-5). Bei 23 Patienten blieb es bei ein oder zwei Anfällen. Dementsprechend erfolgte auch nicht in allen Fällen eine antikonvulsive Therapie; diese wurde nur bei 32 Patienten eingeleitet (eine prophylaktische Antiepileptika-Gabe wurde in keinem Fall durchgeführt). Neun Patienten hatten zahlreiche Anfälle. Sieben Patienten entwickelten einen Status epilepticus, der in fünf Fällen non-convulsiv verlief und über Tage hinweg äußerst schwer zu durchbrechen war. (Tabelle 4-5).

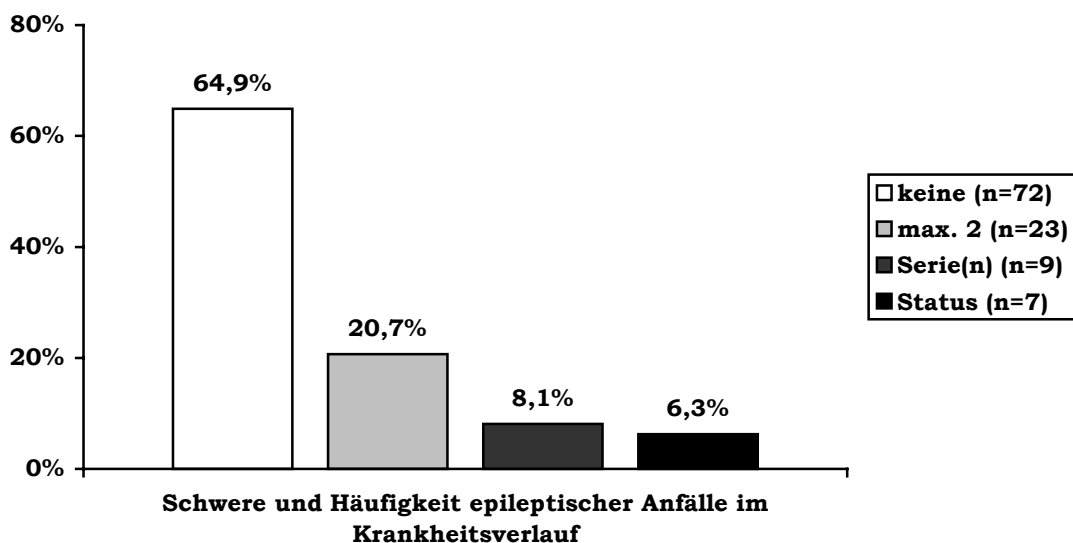


Abb. 4-5: Häufigkeit epileptischer Anfälle im Krankheitsverlauf bei 111 Patienten mit akuter Enzephalitis

Patienten, die einen status epilepticus entwickelten, hatten signifikant seltener fokalneurologische Defizite ($p < 0,001$; Abb. 4-6) und signifikant häufiger Fieber ($p < 0,001$, Abb. 4-7) als Patienten, die während der Enzephalitis anfallsfrei blieben.

Tab. 4-5: Klinische Daten von sieben Enzephalitispatienten mit Status epilepticus

Alter Geschl.	Fieber	Beginn	Art des Status	Dauer des Status	durchbrochen mit	Fokal- neuro- logie	erstes cMRT (1.o.2.Kliniktag)	Ätiologie der Enzephalitis
							Folge-cMRT (7.-14. Kliniktag)	
35 w	+	GM	non- konvulsiv	~ 60 d	Barbituratcoma + 4 AE	nein	temporomesiale Signalanhebung bds. (TIRM)	unklar**
							<i>idem</i>	
23 w	+	GM-Serie	non- konvulsiv	~ 30 d	Barbituratcoma + 4 AE	nein	normal	CMV
							<i>temporomesiales Ödem bds.</i>	
30 w	+	kf-Serie	non- konvulsiv	~ 10 d	Barbituratcoma + 4 AE	nein	normal	V.a. CMV
							<i>KM-Anreicherung re parietal</i>	
39 w	+	unklar*	non- konvulsiv	~ 7 d	Propofolnarkose + 3 AE	nein	nomal	unklar
							<i>temporomesiale Signalanhebung re</i>	
18 m	+	GM-Serie	non- konvulsiv	~ 6 d	4 AE	nein	normal	unklar
							<i>idem</i>	
17 w	+	GM	GM	< 1 d	Barbituratcoma + 1 AE	nein	Signalanhebungen in Basalganglien bds.	unklar**
							<i>idem</i>	
61 w	+	mf	mf, im Verlauf 1x GM	in 3 W. mehrfach für 1-2 d	Midazolamnarkose + 1 AE	Todd'sche Parese	Signalanhebung Ncl. caudatus u. Capsula int.li	unklar**
							<i>idem</i>	

Abkürzungen: Geschl.: Geschlecht; mf: einfach-fokal motorisch, kf: komplex-fokal; GM: Grand mal, AE: Antiepilepticum

* keine Fremdanamnese, Pat. wurde komatös in ihrer Wohnung aufgefunden

** bei diesen Patienten wurde der V.a. eine Herpes-simplex-Enzephalitis geäußert, der sich infektiologisch aber nicht begründen ließ

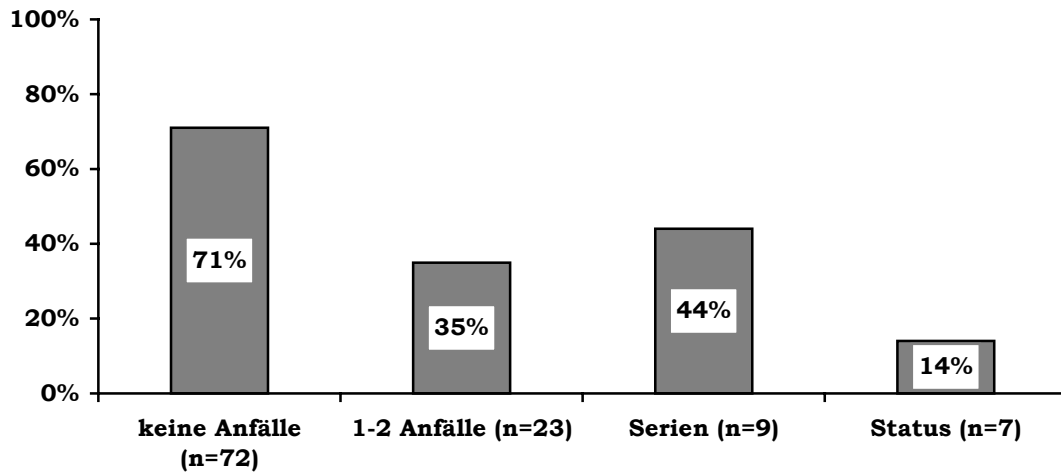


Abb. 4-6: Prozentuale Häufigkeit fokalneurologischer Defizite bei Enzephalitispatienten mit und ohne epileptische Anfälle

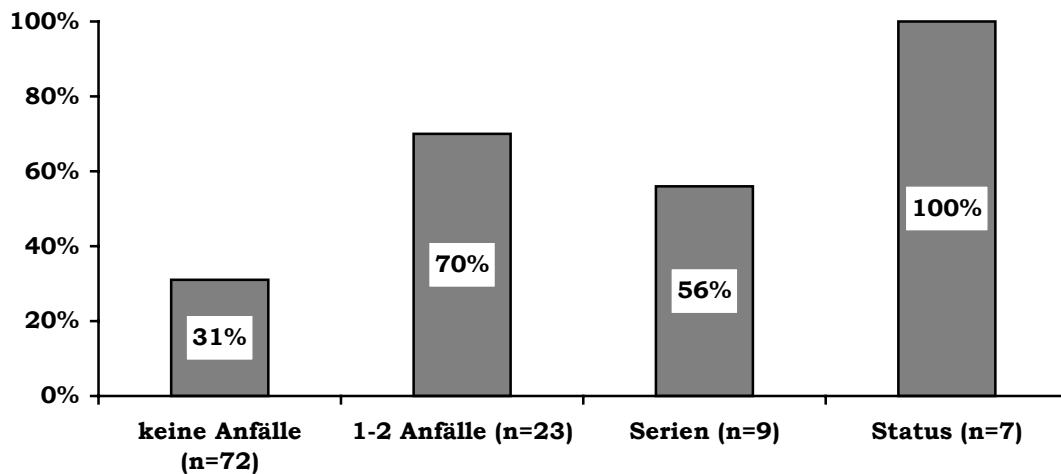


Abb. 4-7: Prozentuale Häufigkeit von Fieber > 38° C bei Enzephalitispatienten mit und ohne epileptische Anfälle

4.3. Entzündungszeichen in Blut und Liquor

Entzündungszeichen im Blut

Das C-reaktive Protein (CRP) war bei Krankheitsbeginn bei 67 Patienten (60,4 %) im Normbereich und bei 44 Patienten (39,6 %) erhöht. Die Leukozytenzahl im Blut lag bei 77 Patienten (69,4 %) im Normbereich (3,1-9,5/nl); bei zwei Patienten (1,8 %) war sie geringfügig erniedrigt, bei 32 Patienten (28,8 %) erhöht, jedoch nur bei drei Patienten > 20/nl.

Liquorbefunde

Die initiale Liquoruntersuchung erbrachte Zellzahlen von 0-1.195/ μ l (Median 28/ μ l, Mittelwert 103/ μ l, SD 195/ μ l). Bei 18 Patienten (16,2 %) zeigte der erste Liquor keine Pleozytose (Zellzahl ≤ 5 / μ l). Bei acht dieser Patienten erbrachte die zweite Punktion eine Pleozytose, so daß insgesamt zehn Patienten mit normaler Zellzahl bleiben. Von diesen hatten sieben oligoklonale IgG-Banden im Liquor und als entzündlich interpretierte Veränderungen im cMRT. Nur drei Patienten hatten einen in allen Parametern unauffälligen Liquor, bei diesen dreien stützte sich die Diagnose einer entzündlichen ZNS-Erkrankung auf KM-aufnehmende Läsionen im MRT-Befunde. 89 Patienten hatten eine vorwiegend lymphozytäre Pleozytose (mind. 70 % lymphozytäre Zellen), sieben hatten eine vorwiegend granulozytäre Pleozytose (mind. 60 % neutrophile Granulozyten), fünf hatten eine gemischt-zellige Pleozytose. Das Ausmaß der Pleozytose stand in keinem erkennbaren Zusammenhang mit der Schwere des Krankheitsbildes, beispielhaft sei dies anhand der Schwere einer Bewußtseinsstörung dargestellt (Abb. 4-8).

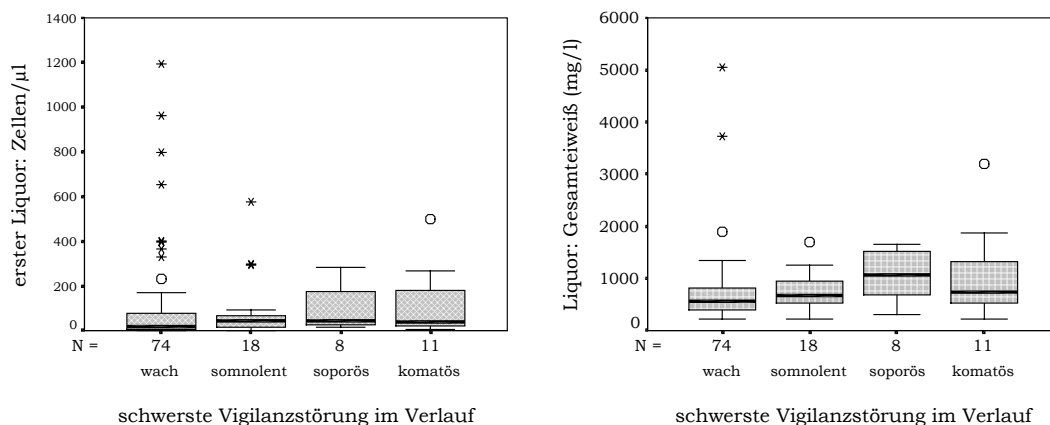


Abb. 4-8: Mittlere Zellzahl (links) und mittleres Gesamteiweiß (rechts) im Liquor bei Patienten mit unterschiedlich schwerer Bewußtseinsstörung

Das Liquorgesamteiweiß lag zwischen 210 und 5.060 mg/l (Median 630 mg/l, Mittelwert 792 mg/l, SD 663 mg/l); bei 74 Patienten (66,7 %) lag der Wert > 500 mg/l. Der Liquor-Serum-Albumin-Quotient, der als genaueres Maß für eine Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung gilt (40), wurde nur bei 91 Patienten bestimmt und lag mit einer weiten Streubreite von $2,1-354 \times 10^{-3}$ im Median bei $14,5 \times 10^{-3}$. Schwerkranke Patienten (Sopor oder Koma) hatten zwar im Mittel signifikant höhere Gesamteiweißwerte (Abb.3-8) bzw. Albumin-Quotienten ($p < 0,05$); die Schwankungsbreite ist aber so hoch, daß sich kein für eine Einteilung verwertbarer cut-off-Wert ergibt.

Mittels isoelektrischer Fokussierung waren liquorspezifische oligoklonale IgG-Banden bei 36 Patienten (32,4 %) nachweisbar; ein Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung ergab sich nicht. Lactat wurde bei 107 Patienten bestimmt und betrug 0,56-5,2 mmol/l, im Mittel 2,0 mmol/l; bei 31/107 Patienten (30,0 %) war der Wert erhöht ($> 2,1$ mmol/l). Bei soporösen/komatösen Patienten war der Lactatwert signifikant höher als bei Patienten ohne schwere Bewußt-seinstrübung ($p < 0,05$); auch hier läßt sich jedoch kein klarer Grenzwert definieren.

4.4. Elektroenzephalographische Befunde

Bei 85 Patienten wurde mindestens ein EEG durchgeführt. Davon hatten 15 (17,6 %) einen unauffälligen Befund, 70 Patienten hatten pathologische Befunde. Eine Allgemeinveränderung fand sich bei 61/85 Patienten (71,8 %). Bilateral synchronisierte langsame Wellen – eine sogenannte subkortikale Funktionsstörung – waren bei 24/85 Patienten (28,2 %) nachweisbar (Abb. 4-9). Einen Herdbefund wiesen 29/85 Patienten (34,1 %) auf. Fokale oder generalisierte epilepsietypische Potentiale fanden sich lediglich bei 13/85 Patienten (15,3 %).

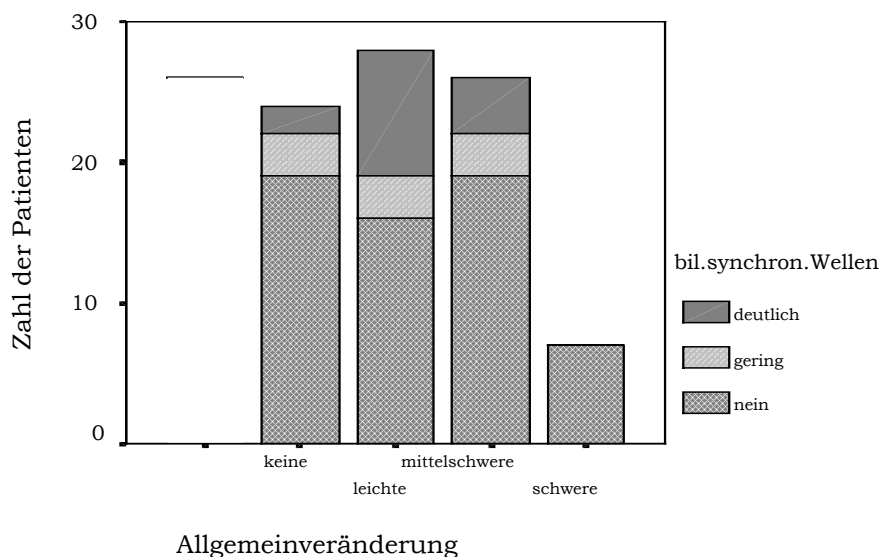


Abb. 4-9: Allgemeinveränderung und bilateral synchronisierte langsame Wellen im EEG bei 85 Patienten mit akuter Enzephalitis

Erwartungsgemäß war das EEG immer pathologisch bei Patienten mit schweren Vigilanzstörungen (immer mittelschwere oder schwere AV, in 37 % auch Nachweis von Spitzenpotentialen); desgleichen bei Patienten mit einem Status epilepticus oder Serien epileptischer Anfälle. Nur drei von 23 Patienten, die ein bis zwei Anfälle erlitten, hatten ein unauffälliges EEG. Ein pathologisches EEG hatten auch alle Patienten mit exogener Psychose; ein einheitliches Befundmuster läßt sich aber nicht ausmachen.

4.5. Akutverlauf und Letalität

Liegedauer

70 Patienten (63,1 %) wurden direkt in die Charité aufgenommen; 41 Patienten (36,9 %) wurden vor Zuverlegung in die Charité in anderen Krankenhäuser behandelt, und zwar im Median 8 Tage lang (1-98 Tage). Die Liegedauer in der Charité betrug zwischen 4 und 235 Tagen (Median 23 Tage; Mittelwert 33 Tage; SD 34 Tage; Abb. 3-19). 83 Patienten (75,7 %) wurden von der Charité in die häusliche Umgebung entlassen, 27 Patienten (24,3 %) wurden in ein anderes Krankenhaus oder in eine Rehabilitationsklinik verlegt.

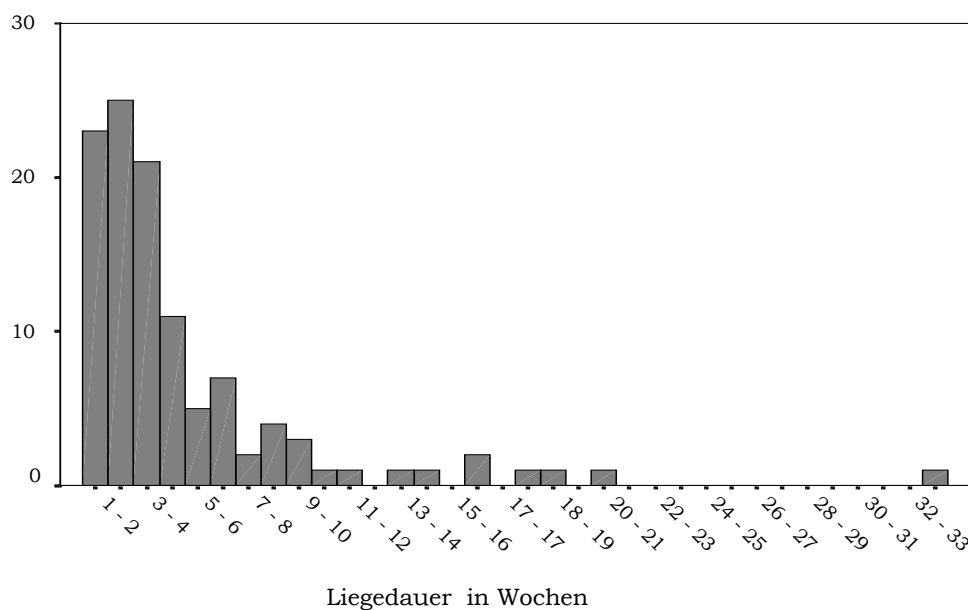


Abb. 4-10: Liegedauer von 111 Patienten mit akuter Enzephalitis

Intensivstation

36 Patienten (32,4 %) mußten zeitweilig auf der Intensivstation behandelt werden; die Liegedauer auf der Intensivstation lag zwischen 2 und 157 Tagen (Median 16 Tage, Mittelwert 26 Tage, SD 30 Tage). Bewußtseinsstörungen quantitativer oder qualitativer Art waren die häufigste Ursache für intensivmedizinische Behandlungsbedürftigkeit, gefolgt von

Serien bzw. Status epileptischer Anfälle (Tab. 4-6). 20 Patienten mußten intubiert und beatmet werden.

Tab. 4-6: Indikation zur intensivmedizinischen Behandlung

Indikation	n	% (von 36)
Bewußtseinsstörung	20	55,6
Epileptische Anfälle	8	22,2
Schluck- oder Atemantriebsstörung	6	16,0
extrazerebrale Komplikationen	2	5,6

Therapie

Eine kausal orientierte medikamentöse Therapie erfolgte bei 64 Patienten (Tab. 4-7). Nach Durchsicht der Krankenakte und der Epikrise wurde die Indikation als begründet (typisches klinisches Bild und/oder hin- oder beweisende Laborbefunde) oder polypragmatisch (Indikation nicht nachvollziehbar) gewertet. Auffällig ist, daß insbesondere bei fulminantem und schwerem Krankheitsverlauf gehäuft eine polypragmatische Therapie mit Aciclovir, zum Teil mehreren Antibiotika und dazu noch Glucocorticoiden durchgeführt wurde.

**Tab. 4-7: Kausal orientierte medikamentöse Therapie
bei 64 Patienten mit Enzephalitis**

(Mehrfachnennungen möglich, da manche Patienten mehr als ein Medikament bekamen)

Medikament	n	%	Indikation
Aciclovir	44	39,6	gesicherte HSV-1-Enzephalitis (6) gesicherte VZV-Enzephalitis (7) gesicherte HSV-2-Enzephalitis (1) V.a. HSV-1-Enzephalitis (13) V.a. VZV-Enzephalitis (2) Polypragmasie (15)
Foscarnet	4	3,6	gesicherte CMV-Enzephalitis (1) V.a. CMV-Enzephalitis (2) V.a. Aciclovir-Resistenz bei HSV-1-Enzephalitis (1)
Ganciclovir	1	0,9	V.a. CMV-Enzephalitis (1)
Antibiotika	28*	25,2	gesicherte oder vermutete bakterielle Genese (Mycoplasmen, Listerien, Borrelien) (13) Polypragmasie (15)
Tuberkulostatika	1	0,9	gesicherte ZNS-Tuberkulose (1)
Glucocorticoide	17**	15,3	gesicherte oder vermutete Autoimmungenese (9) adjuvant zu tuberkulostat. Therapie (1) V.a. Begleitvaskulitis bei VZV-Enzephalitis (1) Polypragmasie (6)

* Weitere 19 Patienten erhielten im Krankheitsverlauf Antibiotika aufgrund extrazerebraler Komplikationen (Pneumonie, Harnwegsinfekt)

** eine weitere Patientin stand bereits zu Krankheitsbeginn wegen einer rheumatoiden Arthritis unter Steroiden

Letalität und Morbidität

Bei Entlassung bzw. Verlegung in eine andere Einrichtung waren 75 Patienten (67,6 %) in einem funktionell guten oder befriedigenden Zustand (modifizierte Rankin Scale 0-2), 34 Patienten (30,6 %) waren partiell oder vollständig hilfsbedürftig (modifizierte Rankin Scale 3-5). 2 Patienten (1,8 %) starben (Abb.4-11).

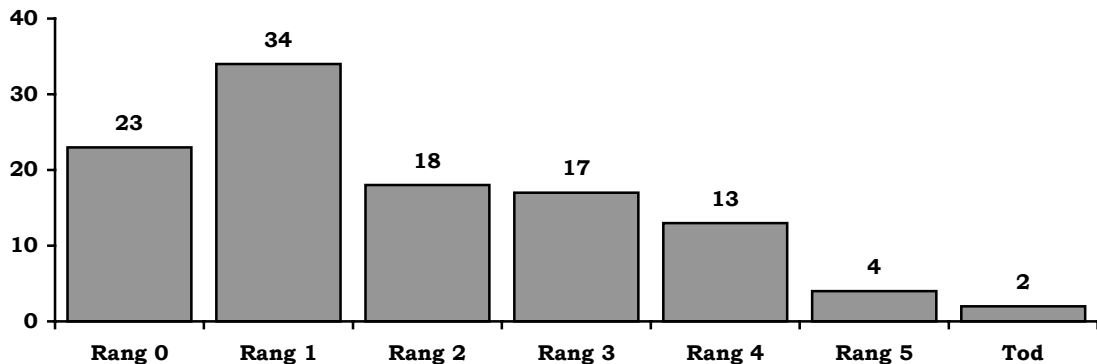


Abb.4-11: Zustand von 111 Enzephalitispatienten bei Entlassung/Verlegung (modifizierte Rankin Scale)

Kein Patient starb aus unmittelbar zerebraler Ursache. Bei den beiden Verstorbenen handelt es sich um zwei ältere Patientinnen (> 60 Jahre) mit gesicherter Herpes-simplex-Enzephalitis, bei denen im erstversorgenden Krankenhaus viele Tage lang nur mit der Hälfte der Richtdosis Aciclovir bzw. gar nicht mit Aciclovir behandelt worden war. Unmittelbare Todesursachen waren in einem Fall pulmonale Komplikationen bei vorbestehender Lungenfibrose, im anderen Fall - eine Woche nach Rückverlegung ins zuweisende Krankenhaus - Herz-Kreislauf-Versagen bei kardialer Vorerkrankung. Eine weitere Patientin mit – zum Entlassungszeitpunkt nur vermuteter paraneoplastischer Enzephalitis und Rankin Scale 2 - wurde wenige Wochen später mit rasch progredientem dementiellen und zerebellären Syndrom wieder aufgenommen und starb acht Monate später an den Folgen einer sich erst dann manifestierenden zerebralen Metastase bei sieben Jahre zuvor kurativ reseziertem malignem Melanom.

Da die Patienten zum Teil nach Hause entlassen, zum Teil aber auch als weiterhin akut Kranke in andere Einrichtungen verlegt wurden, also die Umstände bei Entlassung/Verlegung sehr heterogen waren, erscheint es nicht sinnvoll, en detail Einflußfaktoren auf das „outcome“ zum Entlassungs- oder Verlegungszeitpunkt zu untersuchen. Eine

Analyse lediglich bezüglich des Endpunktes „Tod“ macht aufgrund der geringen Letalität kaum Sinn. Die Auswertung bezüglich prognoserelevanter Faktoren erfolgt daher nur für Patienten, bei denen nach mindestens einem halben Jahr eine Nachuntersuchung möglich war.

4.6. Klinisches Outcome

Informationen zum Langzeitverlauf konnten bei 80 Patienten erhoben werden. Bei sechs ergab die Katamnese die Entwicklung einer Multiplen Sklerose, eine Patientin hatte ein chronisch verlaufendes Sjögren-Syndrom mit zerebraler Beteiligung. Somit blieben 73 Patienten mit Zustand nach akuter monophasischer Enzephalitis. 57 dieser Patienten wurden in der Charité nachuntersucht, 6 Patienten wurden bei einem Haus- bzw. Heimbefuch unterfucht, in 10 Fällen wurde ein Telefon-Interview durchgeführt. Bei allen 73 Patienten erfolgte ein strukturiertes Interview – in sieben Fällen mit Unterstützung durch die Angehörigen - und bei 63 Patienten eine neurologische Untersuchung.

Ein Vergleich der Daten derjenigen Patienten, die an der Nachuntersuchung teilnahmen, mit jenen, die keine Lust hatten oder unbekannt verzogen waren, ergab keine nennenswerte Unterschiede bezüglich Alter und Geschlecht sowie bezüglich verschiedener Labordaten. Hingegen zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Liegedauer, der Behandlungsbedürftigkeit auf einer Intensivstation, der Häufigkeit und Schwere quantitativer und qualitativer Bewußteinsstörungen, sowie bezüglich der modifizierten Rankin-Scale und des Barthel-Index zum Entlassungs-/Verlegungszeitpunkt: Die nicht zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten hatten in allen Items die günstigeren Werte. Somit ergibt sich ein Selektionsbias zugunsten der schwerer verlaufenden Enzephalitiden in der Nachuntersuchungsgruppe. Vermutlich hatten die schwerer Kranken eine stärkere emotionale Bindung zu unserer Klinik und damit eine höhere Bereitschaft, an einer Nachuntersuchung teilzunehmen. Wahrscheinlich bestand auch bei den leichter Kranken eine höhere soziale Mobilität, weshalb sie häufiger unbekannt verzogen waren oder aufgrund vollzeitiger beruflicher Tätigkeit den Zeitaufwand der Nachuntersuchung scheuten.

Um eine Redundanz gegenüber dem vorigen Kapitel zu vermeiden, seien die Daten aus der Akutphase der 73 nachuntersuchten Patienten nur kurz zusammengefaßt.

Es handelt sich um 34 Frauen und 39 Männer, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 17 bis 92 Jahre alt waren (Median 43 Jahre) und aufgrund der Enzephalitis im Median 26 Tage (5-235 Tage) lang stationär behandelt worden waren, davon in 30 Fällen (41,1 %) zeitweilig auf der Intensivstation. Die Latenz zwischen der akuten Erkrankung und der Nachuntersuchung betrug 6-93 Monate, im Mittel 37 Monate (SD 25 Monate).

In der Akutphase der Enzephalitis hatten 39 Patienten (53,4 %) Fieber gehabt und 41 (56,2 %) Kopfschmerzen. Eine schwere Vigilanzstörung (Sopor oder Koma) war im Verlauf bei 16 Patienten (21,9 %), mindestens ein epileptischer Anfall bei 27 Patienten (37,0 %) aufgetreten. Das führende klinische Bild war gewesen:

- in 27 Fällen ein supratentorielles fokalneurologisches Defizit, das in vier Fällen mit einer schweren Vigilanzstörung vergesellschaftet war
- in elf Fällen ein Hirnstammsyndrom ohne schwere Bewußtseinsstörung
- in drei Fällen ein zerebelläres Syndrom ohne Bewußtseinsstörung
- in 14 Fällen ein nicht-psychotisches akutes organisches Psychosyndrom ohne fokalneurologische Defizite, das in vier Fällen mit einer schweren Vigilanzstörungen vergesellschaftet war
- in elf Fällen eine akute exogene Psychose
- und in sieben Fällen ein Status epilepticus.

Die Ätiologie dieser 73 Enzephalitiden ist in Tab. 4-8 zusammengefaßt:

Tabelle 4-8: Ursache der Enzephalitis bei 73 nachuntersuchten Patienten

	gesichert	Verdacht	unklar
- HSV-1	2	10	
- HSV-2	1	-	
- VZV	7	1	
- CMV	2	1	
- EBV	-	1	
- Influenza A	1		
- FSME	4	-	
- Mycoplasma pneumoniae	2	3	
- Listeria monocytogenes	-	3	
- M. tuberculosis	1	-	
- ADEM	2	-	
gesamt	22	19	32

Die *neurologische Untersuchung* ergab die in Abbildung 4-12-15 dargestellten Störungen funktioneller Systeme (Die Angaben beziehen sich auf 62 von 63 untersuchten Patienten, da eine jetzt 85jährige multimorbide Patientin, die 3 ½ Jahre zuvor in befriedigendem Zustand entlassen worden war, wegen einer zwischenzeitlich aufgetretenen schweren vaskulären Demenz nicht mehr hinsichtlich der Enzephalitisfolgen beurteilbar war). Wie die Abbildungen zeigen, hatte der weitaus überwiegende Teil der Patienten keine alltagsrelevanten neurologischen Funktionsstörungen zurückbehalten.

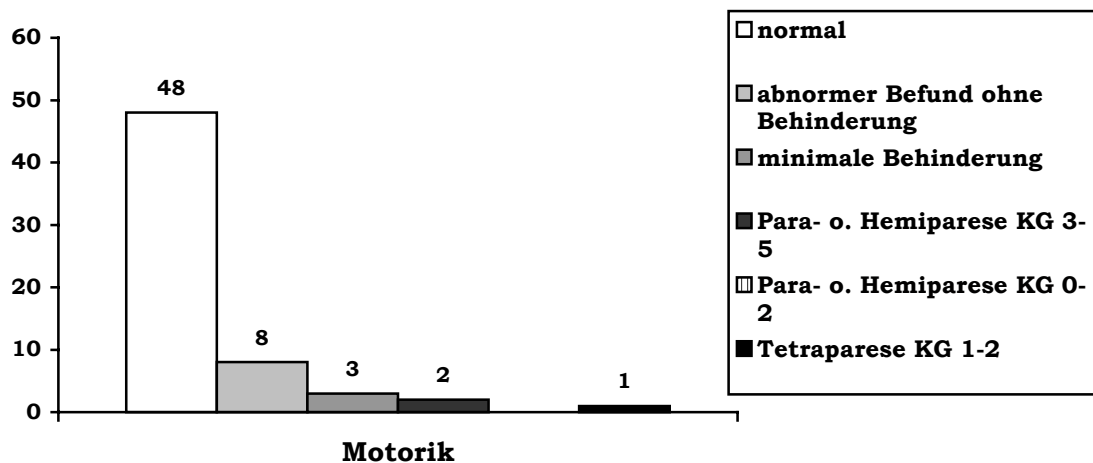


Abb. 4-12: persistierende motorische Defizite bei 62 Patienten mit Z.n. akuter Enzephalitis (KG: Kraftgrad)

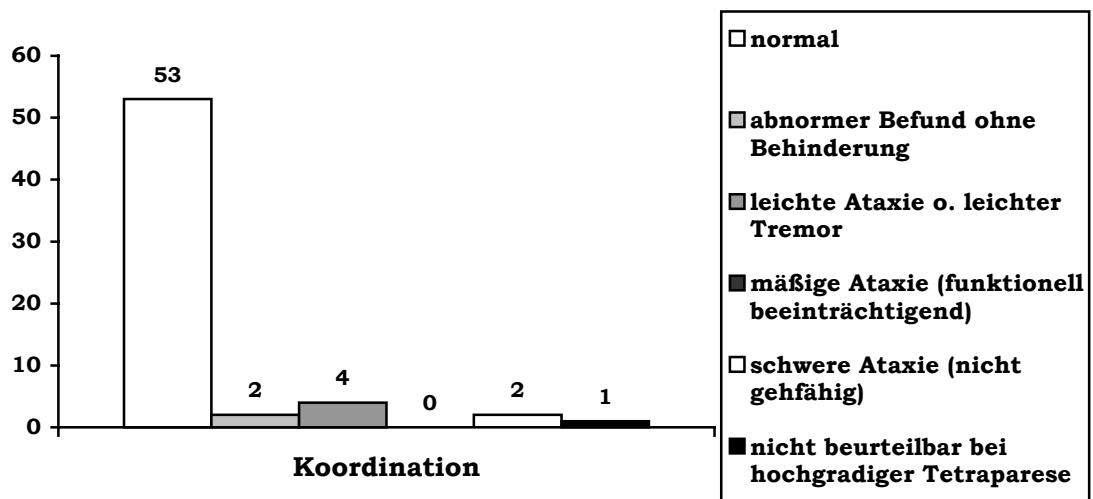


Abb. 4-13: persistierende Koordinationsstörungen bei 62 Patienten mit Z.n. akuter Enzephalitis

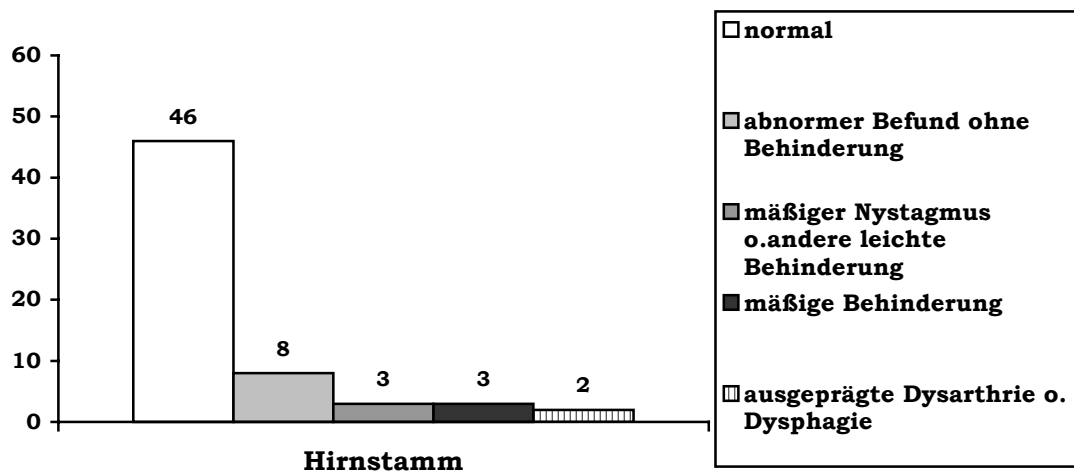


Abb. 4-14: persistierende Funktionsstörung des Hirnstamms bei 62 Patienten mit Z.n. akuter Enzephalitis

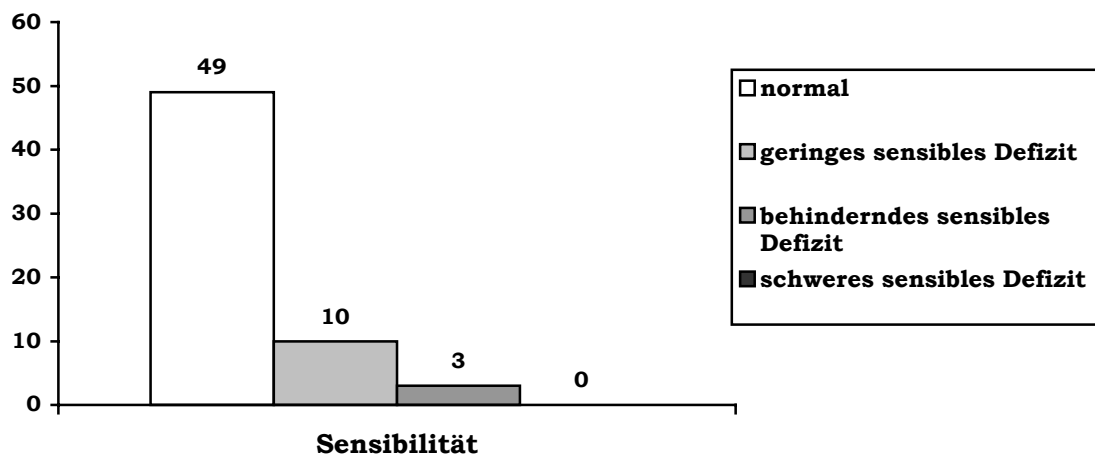


Abb. 4-15: persistierende Sensibilitätsstörungen bei 62 Patienten mit Z.n. akuter Enzephalitis

Das *Interview* ergab bei 72 Patienten (die multimorbide 85jährige Patientin wurde auch hier aus der Auswertung ausgeschlossen) folgende Behinderungen und Beschwerden:

Die *Gehfähigkeit* war bei 63 Patienten (87,5 %) voll erhalten, bei zwei (2,8 %) geringfügig beeinträchtigt und bei drei (4,2 %) aufgrund anderer Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, M. Parkinson, Ochronose) eingeschränkt. Rollstuhlpflichtig waren vier Patienten (5,6 %): ein hochgradig tetraparetischer Patient mit Z.n. FSME, zwei Patienten mit ausgeprägter

Gangataxie bei Z.n. Zerebellitiden unklarer Genese sowie eine Patientin mit schwerer Demenz und therapierefraktärer Epilepsie nach Enzephalitis unklarer Ätiologie.

Doppelbilder, Unscharfsehen und/oder Schwindel berichteten fünf Patienten. Schluck- und Sprechstörungen bestanden bei zwei Patienten.

Blasen-Mastdarm-Störungen wurden von acht Patienten (11,1 %) berichtet, davon waren drei – demente Patienten - inkontinent. *Sexuelle Funktionsstörungen* unterschiedlicher Schwere und Art (Erektionsstörungen, Libidoverlust, Anorgasmie) berichteten 15 Patienten (20,8 %).

Neun Patienten (12,5 %) berichteten von häufigen *Kopfschmerzen*, die sie vor der Enzephalitis in dieser Form nicht gekannt hatten; sieben Patienten (9,7 %) gaben vor der Enzephalitis noch nicht bestehende *Schlafstörungen* an. Eine vermehrte *Ermüdbarkeit* gehörte zu den am häufigsten angegebenen Beschwerden, nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten (52,8 %) fühlte sich jederzeit so munter wie vor der Enzephalitis (Abb. 4-16).

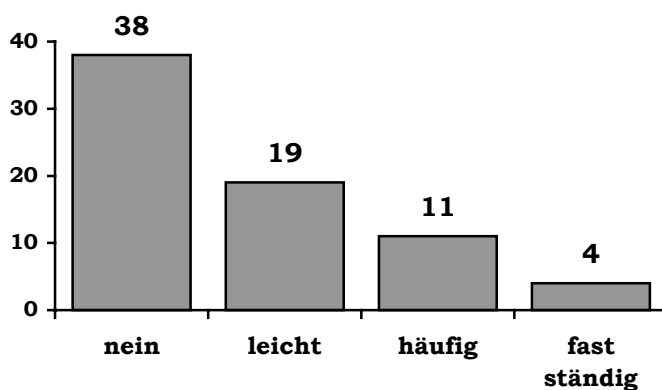


Abb. 4-16: Vermehrte Ermüdbarkeit (Fatigue) bei 72 Patienten mit Z.n. akuter Enzephalitis

43 Patienten (59,7 %) verneinten *affektive Störungen*. 19 Patienten (26,4 %) gaben eine vermehrte Neigung zu Stimmungsschwankungen an, die aber kein alltagsrelevantes Problem darstellte. Sechs Patienten (8,4 %) wurden wegen gedrückter Stimmung antidepressiv behandelt. Bei vier Patienten (5,6 %), die auch in ihren kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigt waren, bestand eine erhebliche Affektlabilität, weshalb Antidepressiva und/oder Neuroleptica gegeben wurden.

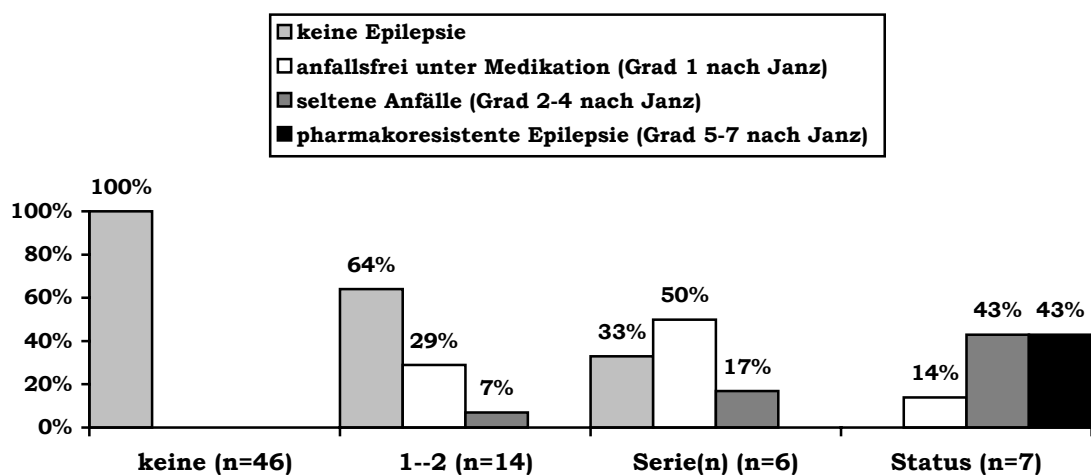
Kognitive Leistungsfähigkeit

Bei fünf Patienten (6,9 %) bestand ein dementielles Syndrom, das eine selbständige Lebensführung vollständig unmöglich machte. Zwei weitere Patienten (2,8 %) waren kognitiv erheblich eingeschränkt, so daß sie im Alltag Unterstützung brauchten. Zehn Patienten (13,9 %) gaben Konzentrations-, Auffassungs- und Gedächtnisstörungen an, die zu Berufsunfähigkeit, Schulschwierigkeiten oder Problemen im Alltag führten, aber die Selbständigkeit nicht beeinträchtigten. Für die weitere statistische Auswertung wurden diese 17 Patienten als „kognitiv eindeutig beeinträchtigt“ zusammengefaßt.

18 Patienten (25 %) klagten über subjektiv empfundene vermehrte Vergeßlichkeit und leichte Konzentrationsschwierigkeiten; und 37 Patienten (51,4 %) empfanden ihre kognitive Leistungsfähigkeit als unverändert. Diese 55 Patienten wurden als „kognitiv nicht sicher beeinträchtigt“ zusammengefaßt.

Postenzephalitische Epilepsie

16 Patienten (21,9 %) hatten als Folge der Enzephalitis eine symptomatische Epilepsie zurückbehalten. Davon waren acht anfallsfrei unter antikonvulsiver Medikation (Grad 1 nach Janz); fünf hatten sehr selten oder selten gering bis mäßig beeinträchtigende Anfälle (Grad 2-4 nach Janz), und drei hatten eine pharmakoresistente Epilepsie mit mäßig häufigen bis sehr häufigen beeinträchtigenden Anfällen (Grad 5-7 nach Janz). Abb. 4-17 veranschaulicht den deutlichen Zusammenhang mit der Ausprägung der Anfälle in der akuten Krankheitsphase.



Art und Häufigkeit epileptischer Anfälle in der Akutphase

Abb. 4-17: Schwere einer postenzephalitischen Epilepsie in Abhängigkeit von Art und Häufigkeit epileptischer Anfälle in der akuten Krankheitsphase bei 73 Patienten mit Z.n. Enzephalitis

Insgesamt hatte der Großteil der Patienten sich funktionell gut oder befriedigend von der Enzephalitis erholt: 61 Patienten (83,6 %) waren in ihrer selbständigen Lebensführung nicht beeinträchtigt (Rang 0-2 der modifizierten Rankin Scale); und nur elf Patienten (15,1 %) waren partiell oder vollständig auf Hilfe angewiesen (Rang 3-5). Eine weitere pflegebedürftige Patientin war dies aus anderen Gründen (Abb.4-18). Schwere kognitive Beeinträchtigungen waren die häufigste Ursache (73 %) für Hilfsbedürftigkeit, nur bei drei der elf Patienten mit schlechtem Outcome waren körperliche Behinderungen (Tetraparese, zerebelläre Ataxie) führend.

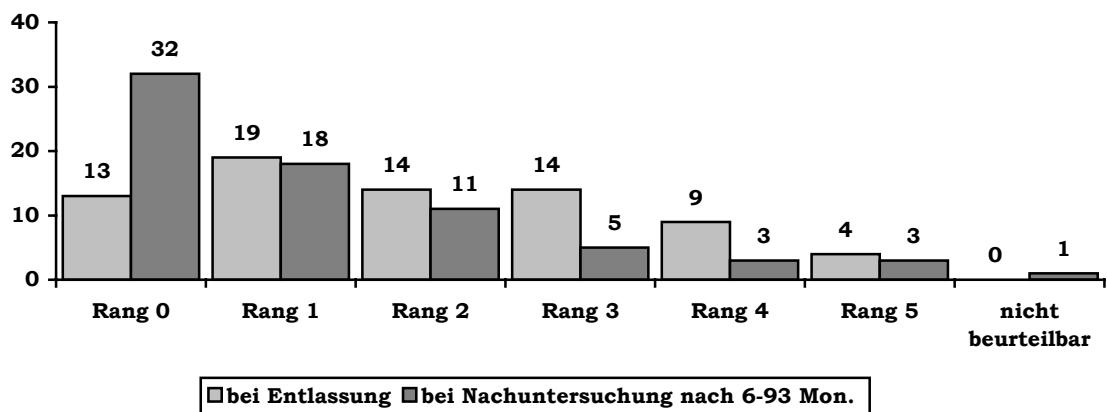


Abb. 4-18: Outcome nach der modifizierten Rankin Scale von 73 Patienten
(Zum Vergleich ist auch die Morbidität dieses Kollektivs zum Entlassungszeitpunkt dargestellt. Außer der Patientin mit der vaskulären Demenz gab es keinen Fall einer Verschlechterung.)

Prognostisch relevante Faktoren

Zur statistischen Prüfung prognostisch relevanter Faktoren wurden die 72 beurteilbaren Patienten in die Gruppen „gutes outcome“ (modifizierte Rankin Scale 0-2) und „schlechtes outcome“ (modifizierte Rankin Scale 3-5) eingeteilt. Als statistisch nicht signifikant für die Langzeitprognose erwiesen sich sämtliche Laborwerte (C-reaktives Protein, Leukozytenzahl in Blut und Liquor, Liquorgesamteiweiß, Liquorlactat, Nachweis oligoklonaler IgG-Banden im Liquor). Desgleichen hatten Geschlecht und Alter keine prognostische Bedeutung. Ferner ließ sich kein statistisch signifikanter Vorhersagewert für folgende Faktoren aus der Akutphase feststellen: Fieber, Kopfschmerz, Fokalneurologie, pathologischer EEG-Befund (auch nicht mittelschwere oder schwere Allgemeinveränderung). Als statistisch signifikant erwies sich lediglich das Auftreten einer schweren Vigilanzstörung. Ferner zeigte sich erwartungsgemäß, daß Patienten mit einem schlechten Outcome eine signifikant längere Liegedauer gehabt hatten wie auch signifikant häufiger und länger intensivmedizinisch behandelt worden waren (Tab. 4-9).

Tab. 4-9: Faktoren der Akutphase und ihre prognostische Bedeutung

Faktoren der Akutphase	gutes Outcome (mod. Rankin Scale 0-2) n = 61	schlechtes Outcome (mod. Rankin Scale 3-5) n = 11	Signifikanz- niveau
Alter [Jahre]	15-75 Median 39 Mittelwert 40	23-91 Median 37 Mittelwert 46	n.s. (p = 0,398)
Serie oder Status epilepticus	9	4	n.s. (p = 0,086)
Sopor/Koma	11	5	p < 0,05
Behandlung auf der Intensivstation	22	8	p < 0,05
Intubation	10	6	p < 0,01
Liegedauer auf der Intensivstation [Tage]	0-72 Median 0 Mittelwert 6	0-157 Median 26 Mittelwert 38	p < 0,01
Gesamtliegedauer [Tage]	5-132 Median 25 Mittelwert 33	11-235 Median 67 Mittelwert 82	p < 0,01

Trotz statistischer Signifikanz gestattet das Vorhandensein dieser Faktoren im Individualfall aber keine pessimistische Haltung, hatten doch 22 von 30 intensivpflichtigen Patienten (73 %) ein gutes Outcome. Desgleichen war der Verlauf bei 11 der 16 Patienten (also 69 %) mit schwerer Vigilanzstörung letztendlich günstig. Auch waren Sopor/Koma keine signifikanten Prädiktoren einer bleibenden eindeutigen kognitiven Beeinträchtigung (p = 0,183).

Da also selbst Faktoren mit statistischer Signifikanz wenig zur individuellen Prognoseeinschätzung beitragen können, erscheint es sinnvoller (und entspricht der Intention dieser Arbeit), bestimmte Syndrome genauer zu betrachten. Aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen erfolgt dies vorwiegend deskriptiv.

Status epilepticus

Das serien- oder statushafte Auftreten epileptischer Anfälle erreichte kein Signifikanzniveau als Prädiktor eines schlechten Outcome, wenn man die modifizierte Rankin Scale (die

kognitive und motorische Behinderungen gleichberechtigt erfaßt) als Berechnungsgrundlage wählte ($p = 0,086$). Untersucht man aber den prädiktiven Wert gehäufte epileptischer Anfälle bezüglich persistierender kognitiver Defizite, so ergibt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p \leq 0,01$): Von 13 Patienten mit Serien oder Status epilepticus während der Enzephalitis waren sieben (54 %) kognitiv eindeutig beeinträchtigt, wohingegen von den 59 Patienten, die keine oder maximal zwei Anfälle gehabt hatten, nur zehn (17 %) kognitiv eindeutig beeinträchtigt waren. Für die sieben Patienten, die einen Status epilepticus erlitten hatten, ergibt sich ein fast linear zu nennender Zusammenhang zwischen der Dauer des Status und dem kognitiven Outcome (Tab. 4-10).

Tab. 4-10: Kognitives Outcome von sieben Patienten mit Status epilepticus im Rahmen einer akuten Enzephalitis

Art des Status	Dauer [Tage]	Latenz* [Monate]	jetzt kognitiv beeinträchtigt?	Beschreibung
non-konvulsiv	~ 60	36	eindeutig	schwere Demenz
non-konvulsiv	~ 30	74	eindeutig	schweres amnestisches Syndrom
non-konvulsiv	~ 10	48	eindeutig	mildes kognitives Defizit (selbständig, berufsunfähig)
non-konvulsiv	~ 7	6	eindeutig	mildes kognitives Defizit (selbständig, berufsunfähig)
non-konvulsiv	~ 6	11	eindeutig	mildes kognitives Defizit (selbständig, erhebliche Schulschwierigkeiten)
Grand mal	< 1	81	nicht sicher	anfangs Versagen in der Ausbildung, jetzt selbständige Haushaltsführung und Betreuung des Kindes
einfach-fokal motorisch	1-2 (mehrfach)	61	nicht sicher	selbständig, subjektiv vermehrte Vergesslichkeit

* Latenz: Zeitraum zwischen akuter Erkrankung und Nachuntersuchung

Akute exogene Psychose

Von elf Patienten mit einer exogenen Psychose hatten sich acht exzellent erholt (Rang 0 der modifizierten Rankin-Scale). Eine Patientin, bei der im Rahmen einer ADEM ein katatonisches Syndrom aufgetreten war, hatte nach guter Erholung ein Rezidiv durchgemacht (daher nun Klassifikation als MDEM (33)) und klagte nun noch über milde Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, entsprechend Rang 1 der modifizierten Rankin-Scale. Ein Patient mit plötzlich aufgetretenem ausgestanzten, schweren amnestischen Syndrom hatte mäßige Gedächtnis- und Antriebsstörungen zurückbehalten, die ihn im Alltag gering beeinträchtigten, aber eine Rückkehr ins Berufsleben verunmöglichten (Rang 2). Lediglich

bei einem Patienten mit Enzephalitis unklarer Ätiologie hatte sich aus einem inkohärenten ammentiellen Syndrom (nach ICD 10: F09) eine schwere Demenz entwickelt, die eine Heimunterbringung erforderlich machte (Rang 4). Körperliche Behinderungen bestanden bei keinem dieser Patienten. Zusammengefaßt nahmen also zumindest diejenigen akut-psychotischen Syndrome, die sich überwiegend produktiv äußerten, einen sehr günstigen Verlauf.

Nicht-psychotische akute organische Psychosyndrome ohne fokales Defizit und ohne Status epilepticus

Unter diesen 14 Patienten war die alte Dame mit vaskulärer Demenz, es waren also 13 bezüglich der Langzeitfolgen einer Enzephalitis beurteilbar, davon waren vier während der Enzephalitis zeitweilig soporös oder komatös gewesen. Nur eine – langzeitbeatmete - Patientin dieser Gruppe hatte ein vergleichsweise schlechtes Outcome: Infolge einer Myositis ossificans und einer Trachealstenose war bei ihr neben einem milden kognitiven Defizit eine leichte körperliche Behinderung nicht unmittelbar neurologischer Genese zurückgeblieben (Rang 3 der modifizierten Rankin Scale). Ansonsten bestanden bei keinem Patienten körperliche Behinderungen. Alltagsrelevante kognitive Defizite ohne Beeinträchtigung der Selbständigkeit hatten außer der genannten Patientin drei weitere (Rang 2). Neun von 13 Patienten (70 %) hatten sich komplett oder weitestgehend erholt (Rang 0-1).

Supratentorielle fokalneurologische Defizite

Diese Gruppe von 27 Patienten ist recht heterogen, da hier fokale Defizite unterschiedlicher Schwere und unterschiedlicher topologischer Zuordnung zusammengefaßt sind. 22 Patienten (81 %) erholten sich vollständig oder weitgehend (Rang 0-2 der modifizierten Rankin Scale), fünf Patienten (19 %) blieben partiell oder vollständig pflegebedürftig (Rang 3-5). Eindeutige kognitive Beeinträchtigungen blieben bei sieben dieser Patienten (26 %) zurück. Innerhalb dieser Patientengruppe waren Sopor oder Koma hochsignifikant ($p < 0,01$) mit einem schlechten Langzeit-Outcome assoziiert (für das Gesamtkollektiv erreichten Sopor/Koma nur ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$). Darüberhinaus war eine mittelschwere bis schwere Allgemeinveränderung im EEG - welche für das Gesamtkollektiv statistisch ohne prognostische Relevanz war - in dieser Subgruppe deutlich gehäuft mit einem schlechten Outcome assoziiert ($p \leq 0,01$), ebenso Fieber $> 38,0^\circ \text{C}$ ($p < 0,05$).

Hirnstamm- und zerebelläre Syndrome

Alle elf Patienten mit einer Hirnstammenzephalitis hatten ein gutes Outcome erreicht: Acht waren ohne nennenswerte Beschwerden (Rang 0-1 der modifizierten Rankin Scale), drei klagten über unangenehme, bleibende Augenbewegungsstörungen oder Schwindel, waren dadurch aber nicht in ihrer Selbständigkeit beeinträchtigt (Rang 2). Von den drei Patienten mit zerebellärem Syndrom hatte sich eine Patientin mit unilateraler neozerebellärer Symptomatik und einem korrespondierenden Herd im cMRT vollständig erholt (Rang 0). Hingegen hatten zwei ältere Männer, die – bei unauffälligem cMRT - ein panzerebelläres Syndrom entwickelt hatten, schwere ataktische Störungen zurückbehalten (Rang 3 bzw. 4). Kein Patient mit infratentorieller Symptomatik in der Akutphase hatte bei der Nachuntersuchung eindeutige kognitive Defizite, desgleichen hatte – wenig überraschend – keiner eine postenzephalitische Epilepsie.

4.7. Neuropsychologie

55 Patienten wurden neuropsychologisch getestet. Zum Vergleich wurden 58 Kontrollpersonen untersucht; dabei handelte es sich um 40 gesunde Probanden und um 18 stationäre Patienten der Neurologischen, Kardiologischen oder Infektiologischen Kliniken der Charité, die weder in der Vorgeschichte noch akut eine zentralnervöse Erkrankung und keine internistische Erkrankung oder Medikation mit Einfluß auf das ZNS hatten (Tab. 4-11).

Tab. 4-11: Demographische Daten von Patienten und Kontrollpersonen

	Enzephalitisgruppe (EG) (n = 55)	Kontrollgruppe (KG) (n = 58)
Geschlecht	26 Frauen 29 Männer	30 Frauen 28 Männer
Alter (in Jahren)	17-92 (Median 40) Mittelwert 42,6 (SD 18)	18-84 (Median 37) Mittelwert 42,4 (SD 18)
Schulbildung*		
kein Abschluß	1 (1,8 %)	-
8. Klasse	12 (21,8 %)	15 (25,9 %)
10. Klasse	25 (45,5 %)	22 (37,9 %)
Hochschulreife	17 (30,9 %)	21 (36,2 %)
nicht-zerebrale Erkrankungen	10**	18***

* Weder in der Enzephalitis- noch in der Kontrollgruppe bestanden Geschlechtsunterschiede im Ausbildungsniveau

** Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, rheumatoide Arthritis, Ochronose

*** nicht behindernde Polyneuropathien (12), abklingende Infektionskrankheiten (3), kardiovaskuläre Erkrankungen (3)

Abb. 4-19 veranschaulicht die Ergebnisse des Mini-Mental-Status-Testes (MMST), der als einziger Test bei allen Personen durchführbar war. Wie man sieht, gibt es in der Enzephalitisgruppe drei schwer demente Patienten mit sehr schlechten Testergebnissen; ihr Anteil am Gesamtkollektiv war aber so gering, daß sich kein statistisch signifikanter Unterschied der MMST-Scores zwischen der Enzephalitis- und der Kontrollgruppe ergab.

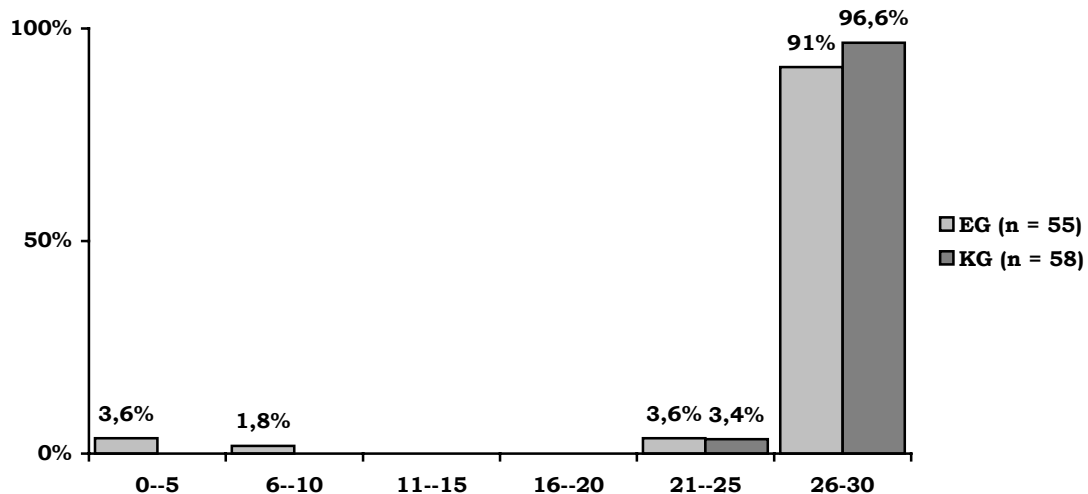


Abb. 4-19: Prozentuale Häufigkeit der erzielten MMST-Scores in der Enzephalitisgruppe (EG) und der Kontrollgruppe (KG)

Keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Vergleich der neuropsychologischen Testergebnisse der Enzephalitisgruppe (EG) und der Kontrollgruppe (KG) fanden sich ferner im Wortschatztest, in der Rey-Wortliste, in der Rey-Figuren-liste, in der Zahlenspanne, im S-Test und im Uhrentest nach Shulman. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei den drei schwer dementen Patienten lediglich der MMST durchführbar war. Insofern kann eine gewisse Datenverzerrung zugunsten der weniger schwer betroffenen Enzephalitispatienten vermutet werden. Allerdings ist die Zahl jener kognitiv hochgradig eingeschränkten Patienten so gering, daß selbst sehr schlechte Testergebnisse wahrscheinlich keinen nennenswerten Einfluß auf die Statistik gehabt hätten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen in den genannten, nicht signifikant differierenden Tests sind hierfür nicht groß genug.

Signifikante Unterschiede fanden sich hingegen im d2-Aufmerksamkeitsbelastungstest (Abb. 4-20), im Farbe-Wort-Interferenztest (Tab. 4-12) sowie in Kopie und Spätabruf der Rey-Osterrieth-Figur (Abb.4-21). Der Übersicht halber werden nur die signifikanten bzw. tendenziell signifikanten Variablen der genannten Tests dargestellt.

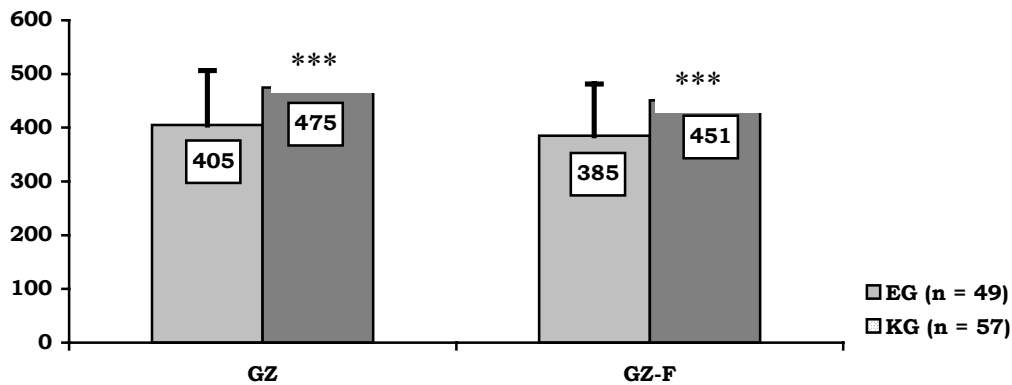


Abb. 4-20: Ergebnisse der Enzephalitisgruppe (EG) und der Kontrollgruppe (KG) im d2-Test: Signifikant ($p < 0,001$) schlechteres Abschneiden der Enzephalitispatienten in Tempo (GZ) und Gesamtleistungswert (GZ-F)
GZ: Gesamtzahl der in 14x20 Sekunden bearbeiteten Zeichen (Geschwindigkeit); theoretisch maximal erreichbarer Score: 940
GZ-F: Gesamtzahl der in 14x20 Sekunden bearbeiteten Zeichen minus Zahl fehlerhaft bearbeiteter Zeichen (Gesamtleistungswert, Maß für die Konzentration); theoretisch maximal erreichbarer Score: 940

Im Farbe-Wort-Interferenz-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Enzephalitispatienten nur in der Geschwindigkeit des Farbwortlesens (FWL); bezüglich der Interferenzanfälligkeit (INT) als solcher gab es einen deutlichen Trend zuungunsten der Enzephalitisgruppe, der aber kein Signifikanzniveau erreichte (Tab. 4-12).

Tab. 4-12: Ergebnisse des Farbe-Wort-Interferenz-Tests bei Enzephalitispatienten und Kontrollpersonen

	Enzephalitisgruppe (n = 49)	Kontrollgruppe (n = 57)	Signifikanz
FWL (in sec)			
Mittelwert	31,0 (SD 6)	29,0 (SD 6)	p = 0,028
Min-Max	21–47	23–55	
FSB (in sec)			
Mittelwert	45,7 (SD 9)	43,1 (SD 7)	p = 0,105
Min-Max	28–69	31–70	
INT (in sec)			
Mittelwert	80,7 (SD 18)	73,9 (SD 18)	p = 0,058
Min-Max	46–126	49–162	

Abkürzungen: FWL: Farbwortlesen; FSB: Farbstrichebenennen; INT: Interferenzversuch

Bei der Kopie der Rey-Osterrieth Complex Figure erzielten die Enzephalitispatienten mit im Mittel 33 Punkten (maximal erreichbar: 36 Punkte) zwar relativ gute Testergebnisse, waren im Vergleich zur Kontrollgruppe (mittlere Punktzahl 34,5) aber signifikant schlechter ($p < 0,05$). Deutlicher war der Unterschied im Spätabruf, also dem Zeichnen der Figur aus dem Gedächtnis ($p \leq 0,001$; Abb. 4-21).

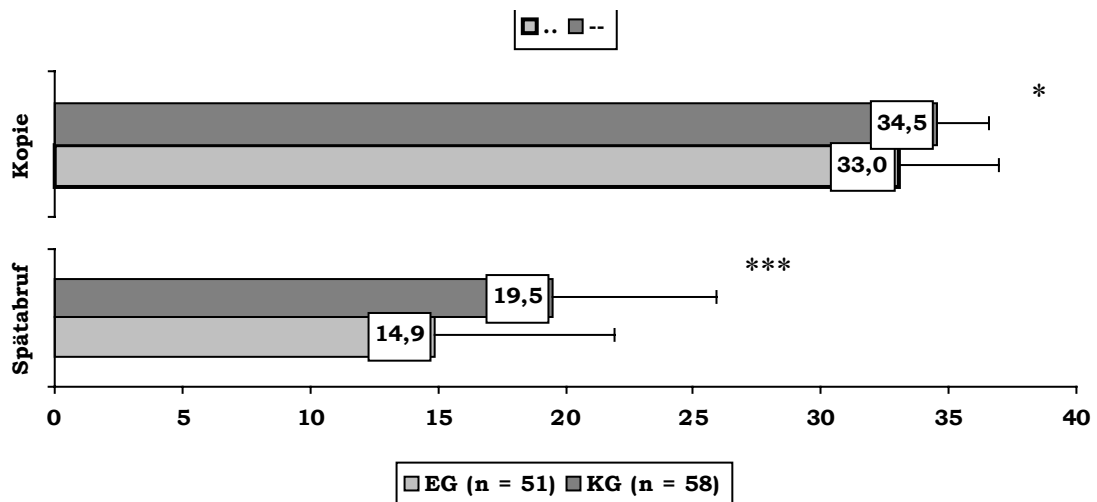


Abb. 4-21: Mittlere Punktzahl in Kopie (oben) und Spätabruf (unten) der Rey-Osterrieth Complex Figure: Enzephalitispatienten erzielen im Vergleich zu Kontrollpersonen eine signifikant geringere Punktzahl in Kopie ($p < 0,05$) und Spätabruf ($p \leq 0,001$)
maximal erreichbarer Score jeweils 36 Punkte

Der Antrieb wurde bei zehn der 55 Enzephalitispatienten (19 %) als leicht und bei vieren (7 %) als schwer gestört eingeschätzt; bei einem Patienten (Z.n. enzephalomyeloradikulitischer Verlaufsform einer FSME) war der Antrieb aufgrund schwerster motorischer Defizite nicht zu beurteilen. Demgegenüber hatte in der Kontrollgruppe nur ein einziger von 58 (2 %) eine leichte Antriebsstörung. Eine leichte Störung der Exekutivfunktionen bestand bei sieben Enzephalitispatienten (13 %) und bei drei Kontrollpersonen (7 %); eine schwere Störung der Exekutivfunktionen wiesen vier Enzephalitispatienten (7 %) auf; der Patient mit Z.n. FSME war diesbezüglich wiederum nicht beurteilbar.

Abhängigkeit des neuropsychologischen Erholungspotentials vom Alter

Um zu prüfen, ob jüngere Patienten sich in ihren neuropsychologischen Leistungen nach einer Enzephalitis besser erholen als ältere, wurden die Patienten bzw. Kontrollpersonen der unteren und oberen Altersquartile verglichen (Tab. 4-13). Weder in der Enzephalitis- noch in der Kontrollgruppe bestand ein bedeutsamer Unterschied bezüglich des Bildungs-

grades zwischen den äußeren Quartilen; innerhalb der Enzephalitisgruppe konnte kein Unterschied zwischen alten und jungen Patienten hinsichtlich des Bestehens einer Epilepsie oder bezüglich der Latenz zur akuten Erkrankung festgestellt werden.

Tab. 4-13: Teilstichproben der unteren und oberen Altersquartilen von Enzephalitis- und Kontrollgruppe

Äußere Altersquartilen	Enzephalitisgruppe		Kontrollgruppe	
	< 28 Jahre (n = 14)	> 56 Jahre (n = 14)	< 28 Jahre (n = 14)	> 56 Jahre (n = 14)
Geschlecht	6 Frauen 8 Männer	6 Frauen 8 Männer	8 Frauen 6 Männer	10 Frauen 4 Männer
MittelwertAlter [J]	20,9 (SD 3,2)	67,1 (SD 9,5)	22,1 (SD 3,1)	68,1 (10,4)

Zunächst wurden die äußeren Altersquartilen innerhalb der Enzephalitisgruppe und innerhalb der Kontrollgruppe bezüglich ihrer testpsychologischen Leistungen verglichen. Nachfolgend sind diejenigen Testergebnisse tabellarisch zusammengefaßt, bei denen sich signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen fanden; aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde immer nur beispielhaft eine Variable des jeweiligen Testes aufgeführt (Tab. 4-14).

Tab. 4-14: Unterschiede im Testergebnis zwischen der oberen und unteren Altersquartile innerhalb der Enzephalitis- und der Kontrollgruppe

Test (Variable)	Signifikanz des Unterschiedes zwischen oberer und unterer Altersquartile*	
	Enzephalitisgruppe	Kontrollgruppe
d2 (Tempo)	p= 0,006	p= 0,052
Rey-Osterrieth-Figur (Spätabruf)	p= 0,037	p= 0,073
Stroop (FWL)	p= 0,006	p= 0,408
Rey-Wortliste (Summe A1-A5)	p= 0,002	p= 0,003
Rey-Figurenliste (Summe A1-A5)	p= 0,004	p= 0,01
MMST (Score)	p= 0,014	p= 0,007

* Der Unterschied fiel in allen Tests zuungunsten der älteren Patienten aus

Da sich also auch innerhalb der Kontrollgruppe bedeutsame Altersunterschiede zeigten, muß ein physiologisches Nachlassen bestimmter kognitiver Leistungen mit dem Alter angenommen werden. Um festzustellen, ob bestimmte Leistungsminderungen eher ein Alters- oder eher ein Enzephalitiseffekt sind, wurden nun die äußeren Altersquartilen der Enzephalitisgruppe mit jenen der Kontrollgruppe verglichen.

Die älteren Enzephalitispatienten zeigten im Vergleich zu älteren Kontrollpersonen tendenziell schlechtere Ergebnisse bei der Kopie der Rey-Osterrieth-Figur und im Farbe-Wort-Interferenz-Test nach Stroop. Signifikant schlechter schnitten die älteren Enzephalitispatienten lediglich im d2-Test ab (Abb. 4-22).

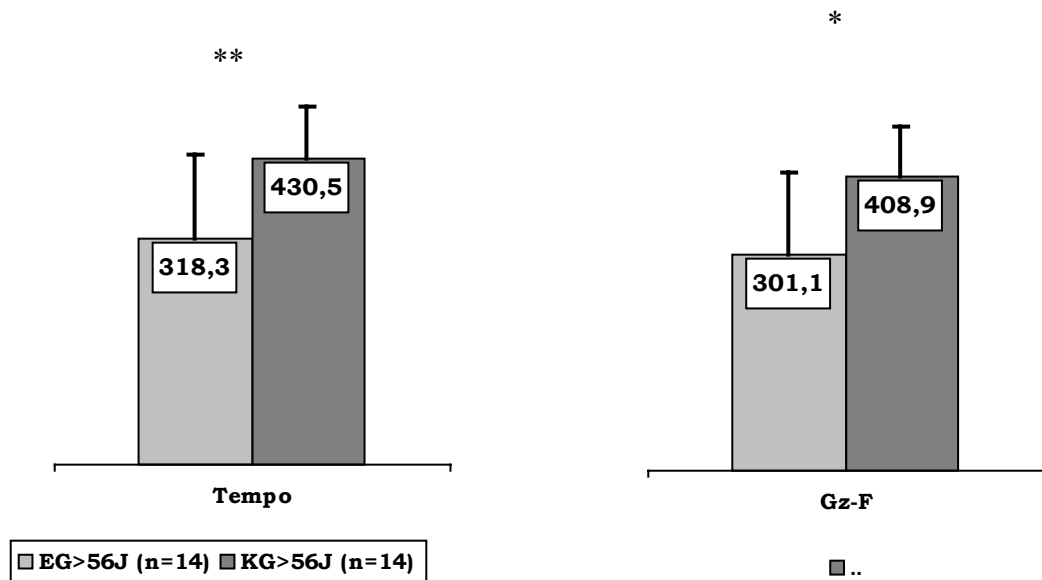


Abb. 4-22: d2-Aufmerksamkeitsbelastungstest: Ältere Enzephalitispatienten schneiden in Tempo ($p < 0,01$) und Gesamtleistungswert GZ-F ($p < 0,05$) signifikant schlechter ab als ältere Kontrollpersonen

Sowohl Störungen des Antriebs als auch der Exekutivfunktionen waren in der älteren Enzephalitisgruppe im Vergleich zu den Kontrollpersonen überrepräsentiert (Abb. 4-23 und 4-24).

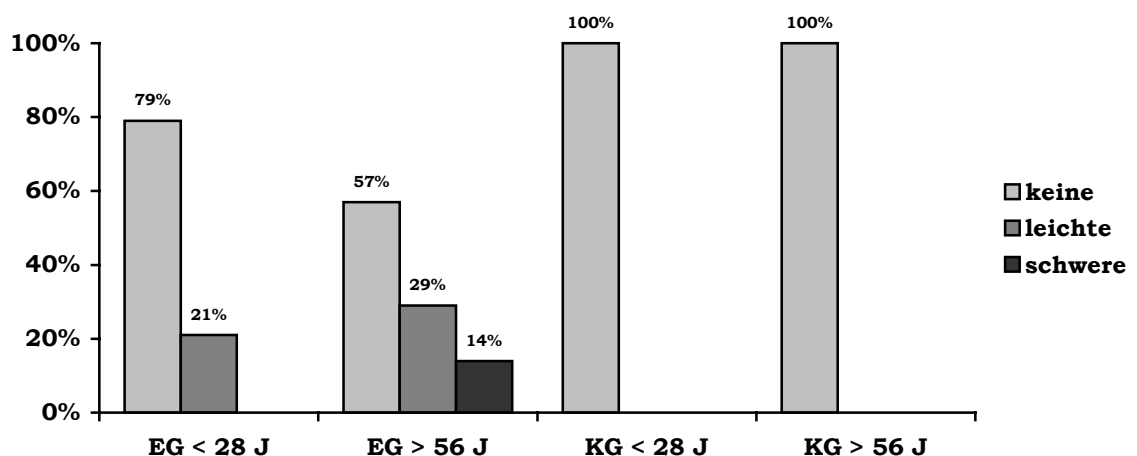


Abb. 4-23: Prozentuale Häufigkeit einer Antriebsstörung in den äußeren Altersquartilen (jeweils $n = 14$) der Enzephalitis- und Kontrollgruppe

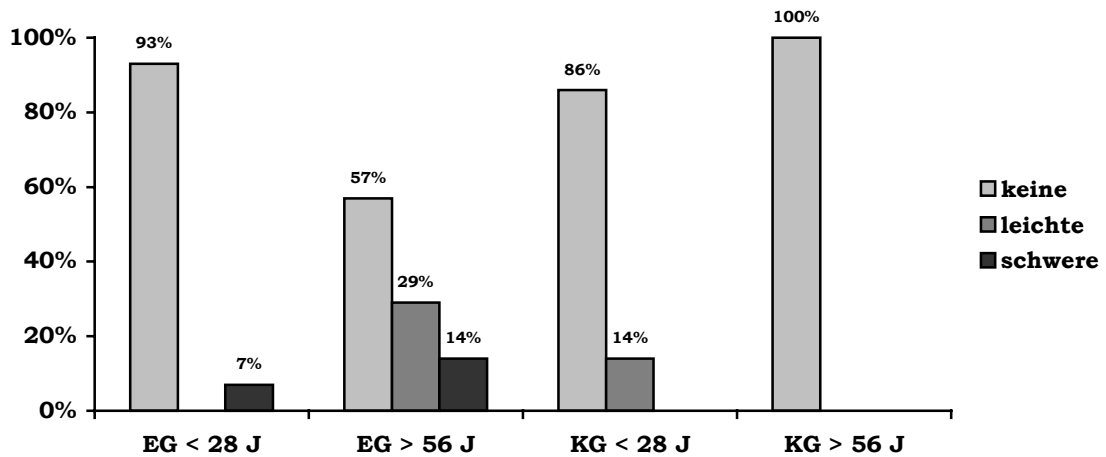


Abb. 4-24: Prozentuale Häufigkeit einer Störung der Exekutivfunktionen in den äußeren Altersquartilen (jeweils n = 14) der Enzephalitis- und Kontrollgruppe

Jüngere Enzephalitispatienten und Kontrollpersonen unterschieden sich in keinem Testergebnis signifikant. Allerdings hatten drei der jungen Enzephalitispatienten (21 %) eine leichte Antriebsstörung, was in der Kontrollgruppe in keinem Fall festgestellt werden konnte (Abb. 4-23).

Abhängigkeit des neuropsychologischen Erholungspotentials von der Zeit

Da der zeitliche Abstand zwischen akuter Erkrankung und Nachuntersuchung zwischen 6 und 84 Monaten (Mittelwert 37; SD 24,3) lag, sollte geprüft werden, ob Patienten, bei denen die Enzephalitis schon länger zurücklag, sich in ihren kognitiven Funktionen eindrücklicher erholt hatten als Patienten mit kürzlich durchgemachter Erkrankung. Hierzu wurde wieder auf den Vergleich des ersten und vierten Quartiles zurückgegriffen. Verglichen wurden 14 Patienten mit einer Krankheitslatenz von weniger als 13 Monaten (Mittelwert 8,5 Monate) mit 17 Patienten mit einer Krankheitslatenz von mehr als 56 Monaten (Mittelwert 66,2 Monate). Unter den Patienten mit kurz zurückliegender Erkrankung waren fünf Frauen und neun Männer (Durchschnittsalter 39,2 Jahre; SD 22,1 Jahre); in der anderen Gruppe waren neun Frauen und acht Männer (Durchschnittsalter 45,1 Jahre; SD 15,7 Jahre). Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Alter, Geschlecht und Bildungsjahren und auch nicht bezüglich der Schwere der Behinderung (nach der modifizierten Rankin Scale) zum Zeitpunkt ihrer Entlassung oder Verlegung. Bei der statistischen Prüfung der neuropsychologischen Testergebnisse ergaben sich für keinen Test signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen den beiden Quartilen.

Einfluß einer Epilepsie auf das kognitive Leistungsniveau

Von den 55 neuropsychologisch getesteten Enzephalitispatienten waren elf von einer Epilepsie betroffen (davon hatten in der Akutphase neun Serien oder Status epileptici gehabt; die beiden anderen jeweils nur zwei Anfälle). Sechs Patienten waren unter Medikation anfallsfrei (Grad 1 nach Janz), fünf Patienten erlitten selten bis häufig Anfälle (Grad 2-7 nach Janz). In der Gruppe ohne Epilepsie waren lediglich zwei Patienten, die in der Akutphase Serien komplex-fokaler Anfälle erlitten hatten.

Die Epilepsie-Patienten schnitten signifikant schlechter ab im Wortflüssigkeits-Test, im Uhrentest nach Shulman und im MMST (Tab. 4-15). Signifikant schlechter waren sie auch im Wortschatztest (WST), der ja eigentlich das prämorbid Intelligenzniveau erfassen soll. Da aber hinsichtlich des Bildungsgrades kein nennenswerter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Epilepsie bestand, muß angenommen werden, daß damit eine unterschiedlich ausgeprägte Beeinträchtigung der verbalen Intelligenz und nicht eine Differenz des prämorbid Intelligenzquotienten abgebildet wurde. Darüberhinaus waren die Epilepsiepatienten häufiger und deutlicher antriebsgemindert (Abb. 4-25).

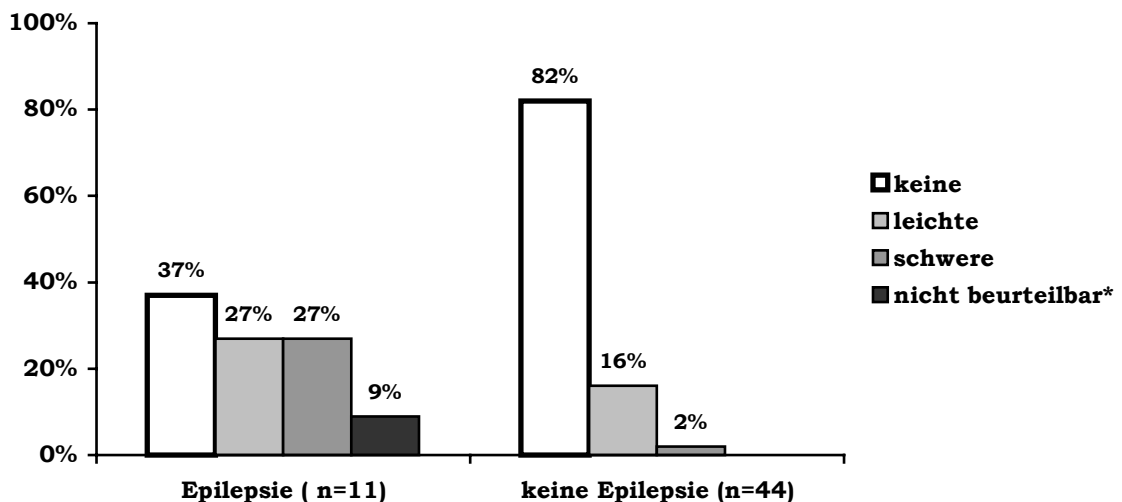


Abb. 4-25: Prozentuale Häufigkeit einer Antriebsstörung bei Enzephalitispatienten mit und ohne Epilepsie

*** Bei einem Patienten (Z.n. FSME) war der Antrieb wegen schwerster motorischer Defizite nicht beurteilbar**

Tab. 4-15: Testergebnisse von Enzephalitispatienten mit und ohne Epilepsie

Test	Epilepsie (n = 11)	keine Epilepsie (n = 44)	Signifikanz- niveau
	♂: ♀ = 3:8 M 36,7J (SD 16 J) 17-67 Jahre	♂: ♀ = 26:18 M 44,1J (SD 19 J) 17-92 Jahre	
MMST (Score)	(n = 11)	(n = 44)	p <0,05
Mittelwert	23,1 (SD 9,6)	27,9 (SD 4,5)	
Min-Max	0–30	0–30	
S-Test	(n = 9)	(n = 42)	p <0,05
Wörter nach 1 Min			
Mittelwert	11,1 (SD 4,8)	14,4 (SD 4,3)	
Min-Max	6–21	5–23	p <0,05
Wörter nach 2 Min			
Mittelwert	17,4 (SD 7,8)	23,6 (SD 7)	
Min-Max	7–32	11–38	p <0,05
Wörter nach 3 Min			
Mittelwert	23,7 (SD 11,8)	31,4 (SD 8,8)	
Min-Max	10-45	16–52	p <0,05
Uhrentest (Score)	(n = 9)	(n = 41)	
Mittelwert	2,0 (SD 1,0)	1,3 (SD 0,7)	
Min-Max	1–4	1–3	p <0,05
WST („präorbiter IQ“)	(n = 8)	(n = 40)	
Mittelwert	92,9 (SD 10,8)	104,2 (SD 10,7)	
Min-Max	84–112	85–129	

Einfluß der topographischen Prädilektion der Enzephalitis

Unter der Vorstellung, daß Patienten, bei denen klinisch ausschließlich eine Hirnstammsymptomatik bestanden hatte, möglicherweise geringere kognitive Defizite davontragen als Patienten mit supratentorieller oder diffuser Affektion des Gehirns, wurde geprüft, ob sich diesbezüglich Unterschiede in den Testergebnissen finden. Zehn Patienten mit einem reinen Hirnstammsyndrom in der Akutphase (Durchschnittsalter 42,8 Jahre) wurden daher mit den restlichen 45 Patienten verglichen. Es fand sich aber in keinem einzigen Testergebnis eine signifikante Differenz.

Eine statistische Analyse weiterer Teilstichproben mit unterschiedlicher topographischer Betonung der Enzephalitis war aufgrund des heterogenen Krankengutes und der kleinen Fallzahlen nicht möglich. Bemerkenswert ist allerdings, daß die drei Patienten, die während ihrer Enzephalitis bilaterale temporomesiale Signalanhebungen im cMRT gezeigt hatten (s. Tab. 3-11), katastrophal schlechte bzw. deutlich unterdurchschnittliche kognitive

Leistungen boten: Eine Patientin war völlig dement (MMST 1 Punkt), eine weitere hatte ein insgesamt mildes dementielles (MMST 22 Punkte), aber schwerstes amnestisches Syndrom; der dritte Patient war nicht dement, zeigte aber in den Gedächtnistests deutlich unterdurchschnittliche Leistungen, die in keiner Weise seinem anzunehmenden prämorbidem Niveau entsprachen.

Ein meßbarer Zusammenhang mit dem Ausmaß an Hirnvolumenverlust ließ sich nicht belegen (siehe Abschnitt 4.5.2.b.).

Einfluß des Erregertyps

Aufgrund der jeweils sehr geringen Fallzahlen war es nicht möglich und sinnvoll, den Einfluß bestimmter Erregertypen auf das neuropsychologische Outcome zu untersuchen.

4.8. Akustisch ereignis-korrelierte Potentiale

Die Latenz der P300 zeigte bei den Patienten zwar eine etwas größere Schwankungsbreite, unterschied sich aber nicht signifikant von den Befunden der Kontrollpersonen (Tab. 4-16).

Tabelle 4-16: Demographische Daten und Latenz der P300 von Enzephalitispatienten und Kontrollpersonen

	Patienten (n = 50)	Kontrollgruppe (n = 39)	Unterschied
Geschlecht	24 Frauen 26 Männer	24 Frauen 15 Männer	n.s.
Alter (in Jahren)	17-75 (Median 42,5) Mittelwert 42,0 (SD 16,7)	18-78 (Median 37) Mittelwert 42,4 (17,0)	n.s.
P300 (in ms)	250-453 (Median 353) Mittelwert 359 (SD 46)	297-431 (Median 344) Mittelwert 347 (SD 30)	n.s. (p = 0,167)

Da die Latenz der P300 physiologischerweise stark altersabhängig ist, war es aufgrund der begrenzten Größe der Kontrollgruppe nicht statthaft, einen cut-off-Wert zu bestimmen, oberhalb dessen eine Latenz als sicher pathologisch zu bewerten ist. Abb. 4-26 veranschaulicht die hochsignifikante Korrelation der Latenz der P300 mit dem Lebensalter sowohl in der Kontroll- wie auch der Enzephalitisgruppe (in beiden $p < 0,01$) und zeigt, daß es innerhalb der Enzephalitisgruppe nur vereinzelt deutliche Abweichungen nach oben gab.

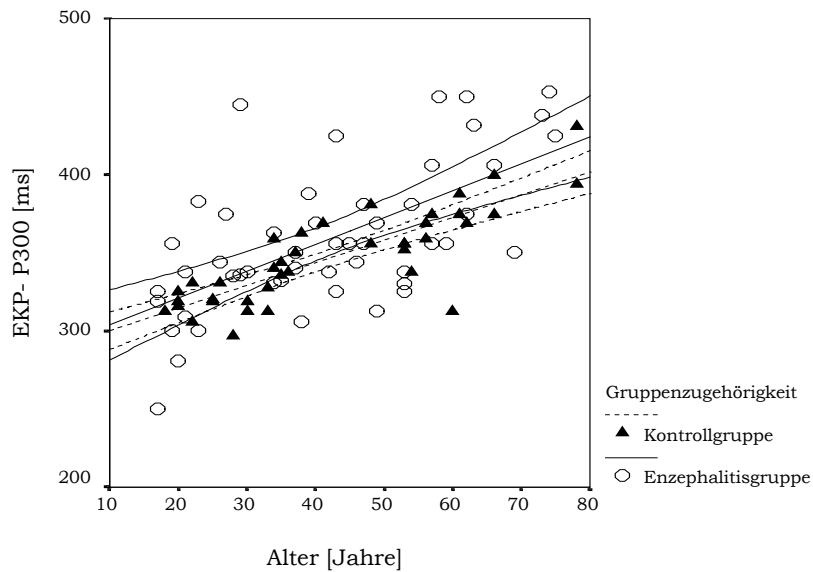


Abb. 4-26: Latenz der P300 im Vergleich zum Lebensalter bei 50 Enzephalitispatienten und 39 Kontrollpersonen

In der Enzephalitisgruppe zeigten sich darüberhinaus deutliche Zusammenhänge mit verschiedenen neuropsychologischen Testergebnissen, vorwiegend bei jenen Tests, bei denen Aufmerksamkeit, Konzentrationsvermögen und Antrieb eine Rolle spielten (Tab. 4-17). Beispielhaft ist dies in Abb. 4-27 für die Korrelation der P300-Latenz mit dem Ergebnis des d2-Aufmerksamkeitsbelastungstests dargestellt: Je schlechter ein Patient im d2-Test abschnitt, desto langsamer war tendenziell auch die Latenz der P300 bei ihm. Für die Kontrollgruppe konnten keine Korrelationen berechnet werden, da die personelle Zusammensetzung der EKP-Kontrollgruppe sich nur partiell mit jener der Neuropsychologie-Kontrollgruppe überlappte.

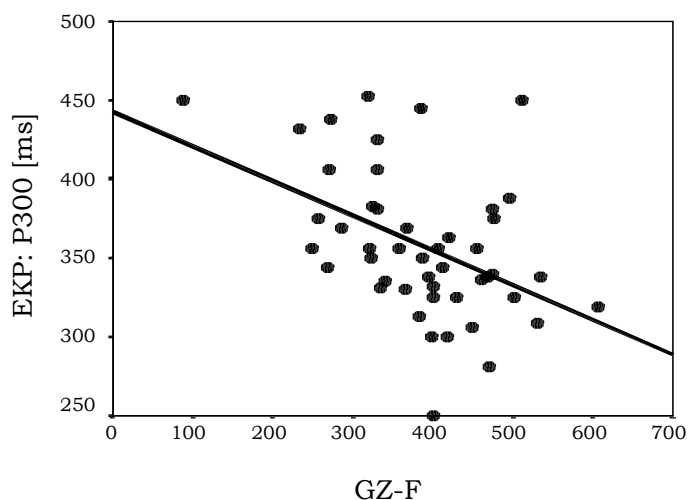


Abb. 4-27: Zusammenhang zwischen P300-Latenz und GZ-F-Punktwert (Maß für die Konzentration) aus dem d2-Aufmerksamkeitsbelastungstest bei Enzephalitispatienten

Tab. 4-17: Korrelation der P300-Latenz mit ausgewählten Ergebnissen der neuropsychologischen Testung bei 50 Patienten mit Z.n. Enzephalitis

neuropsychologischer Test (Variable)	Korrelationskoeffizient nach Pearson	Signifikanzniveau
d2-Aufmerksamkeitsbelastungstest (GZ-F)	- 0,452	p < 0,01
Rey-Wortliste (Summe A1-A5)	- 0,450	p < 0,01
Rey-Figurenliste (Summe A1-A5)	- 0,484	p < 0,01
Farbe-Wort-Interferenztest (Interferenztest)	- 0,529	p < 0,01
Rey-Osterrieth Complex Figure (Kopie)	- 0,355	p < 0,05
S-Test (Wörter nach 3 Minuten)	- 0,338	p < 0,05
Mini-Mental-Status Test	- 0,340	p < 0,05
Rey-Osterrieth Complex Figure (Spätabruf)	- 0,278	n.s.
Uhrentest nach Shulman	0,153	n.s.
Zahlenspanne (rückwärts)	0,043	n.s.
Wortschatztest (IQ)	0,233	n.s.

Darüberhinaus ergab die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman einen hochsignifikanten Zusammenhang ($p < 0,01$) mit dem geschätzten Grad an Antriebsstörung, hingegen nicht mit einer Störung der Exekutivfunktionen.

4.9. Craniale Magnetresonanztomographie akut und im Langzeitverlauf

Sensitivität der Methode

Bei 104 Patienten wurde in der akuten Krankheitsphase ein cMRT durchgeführt (in allen Fällen mit T2-Wichtung, meist auch mit T1-Wichtung, in 89 Fällen mit Kontrastmittelgabe, nur unregelmäßig mit TIRM-Sequenz). Davon hatten 51 (49%) initial einen pathologischen Befund, der höchstwahrscheinlich durch die Enzephalitis bedingt war. Bei 24 Patienten (23%) fanden sich unspezifische Veränderungen, die mit Sicherheit oder großer Wahrscheinlichkeit in keinem Kausalzusammenhang mit der Enzephalitis standen, wie Zufallsbefunde (z.B. venöses Angiom), Großhirnatrophie und Marklagerveränderungen, die mutmaßlich mikroangiopathischer Genese waren. 29 Patienten (28%) hatten einen Normalbefund (Abb. 4-28).

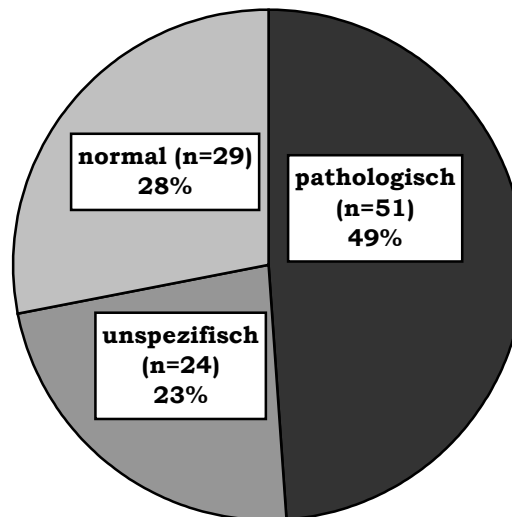


Abb. 4-28: Initiale cMRT-Befunde von 104 Patienten mit Enzephalitis

Bei neun der 33 Patienten, bei denen innerhalb von drei Wochen ein zweites cMRT durchgeführt worden war, fand sich eine Befundverschlechterung. Drei dieser neun Patienten hatten anfangs einen Normalbefund gehabt und zeigten erst in der Folgeuntersuchung pathologische Veränderungen.

Von 81 mit cranialer MRT *und* Computertomographie (cCT) untersuchten Patienten hatten 41 (51 %) einen auf die Enzephalitis bezogenen pathologischen Befund im cMRT, aber nur 18 (22 %) einen pathologischen Befund im cCT.

Art der Befunde

Die pathologischen cMRT-Befunde wurden in vier Kategorien eingeteilt. Tabelle 3-7 zeigt die Häufigkeiten der entsprechenden Befunde.

Tab. 4-18: Art des pathologischen Befundes im cMRT

Art des pathologischen Befundes	n
leptomeningeale KM-Aufnahme ohne eindeutige Parenchymläsion	2
multiple Marklagerläsionen	19
fokale supratentorielle Läsionen	24*
fokale infratentorielle Läsionen	9
gesamt	54

*Drei dieser Patienten hatten im initialen cMRT einen normalen, ein bis drei Wochen später aber einen pathologischen Befund

Leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme ohne eindeutige Parenchymläsion

Zwei Patientinnen wiesen lediglich eine leptomeningeale KM-Aufnahme auf (Tab.4-19). Zwar war bei beiden wenige Tage zuvor eine Lumbalpunktion durchgeführt worden; wegen der fokalen Akzentuierung in beiden Fällen sowie des über Wochen persistierenden Befundes in einem Fall (Pat. L-2) erscheint ein ursächlicher Zusammenhang mit der Enzephalitis aber wahrscheinlich.

Tab. 4-19: cMRT-Befunde und klinische Daten der Patienten mit isoliert leptomeningealer KM-Aufnahme ohne eindeutige Parenchymläsion

ID	Alter [J] Geschlecht	Ätiologie	Klinik	cMRT-Befund
L-1	34 w	CMV	Anfälle, Psychosyndrom	re frontal deutlich betonte leptomeningeale KM-Anreicherung
L-2	32 w	unklar (trotz Hirnbiopsie)	Psychose, Dysphasie, Hemihypästhesie re	li parieto-okzipital verstärkte leptomeningeale KM-Anreicherung

Abkürzungen: KM: Kontrastmittel; ID: Identifikations-Nummer; J: Jahre; w: weiblich; re: rechts; li: links

Multiple Marklagerläsionen

19 Patienten wiesen multiple supratentorielle Marklagerläsionen auf; in vier Fällen zwei bis vier, in den übrigen 15 Fällen multiple (mindestens fünf) Läsionen. In elf Fällen reichten diese zumindest teilweise Kontrastmittel an; bei zwei Patienten war kein Kontrastmittel appliziert worden. Bei acht Patienten zeigten sich periventrikuläre Läsionen, bei zwei Affektionen des Balkens und bei einem Patienten fanden sich Läsionen sowohl periventrikulär als auch im Balken. Sieben Patienten wiesen zusätzlich infratentorielle Marklagerläsionen auf (Tab. 4-20). Der erste Schub einer klinisch möglichen Multiplen Sklerose wurde bei elf Patienten, die im Liquor oligoklonale IgG-Banden hatten, als Differentialdiagnose erwogen. In vier Fällen bestätigte die Katamnese diese Diagnose, in einem Fall hingegen nicht; für sechs weitere konnten keine Verlaufsdaten erhoben werden. Bei einem Patienten mit EBV-Genom-Nachweis im Liquor sicherte überraschenderweise der Verlauf ebenfalls die Diagnose MS, desgleichen ergab der Verlauf bei einer Patientin mit vermuteter Borrelien-Enzephalitis eine MS. Bei zwei Patienten wurde klinisch und durch Hirnbiopsie eine ADEM (Abb.4-29) diagnostiziert. Bei zwei Patienten bestand eine durch PCR bzw. spezifischen Antikörper-Index gesicherte Varizella-zoster-Enzephalitis. Bemerkenswerterweise fanden sich periventrikuläre (Pat. M-18) oder Balken-Affektionen (Pat. M-15 und M-19) auch bei drei Patienten, bei denen eine MS bereits akut bzw. katamnestisch weitestgehend ausgeschlossen werden konnte.

Tab. 4-20: cMRT-Befunde und klinische Daten der Patienten mit multiplen Marklagerläsionen

ID	Alter[J] Geschlecht	WML			Erreger- nachweis	OKB	MS als DD erwo- gen	Katamnese	
		Zahl	KM- Auf- nahme	Lokalisation				Latenz [M]	MS im Ver- lauf bestä- tigt
M-1	29 w	mult.	z.T.	S	nein	ja	ja	95	ja
M-2	28 w	mult.	z.T.	S, incl. pv	nein	ja	ja	34	ja
M-3	38 w	mult.	z.T.	S, incl. pv	nein	ja	ja	41	ja
M-4	37 m	mult.	n.d.	S, incl. pv	nein	ja	ja	32	ja
M-5	36 w	mult.	z.T.	S, incl. pv	nein, aber pos. Borre- lien-Serolo- gie	ja	nein	25	ja
M-6	25 m	mult.	z.T.	I+S, incl. pv	ja, EBV	ja	nein	57	ja
M-7	54 w	2	z.T.	I+S	nein	ja	ja	Verlauf nicht bekannt	
M-8	41 w	mult.	nein	I+S	nein	ja	ja	Verlauf nicht bekannt	
M-9	23 m	2	n.d.	S pv	nein	ja	ja	Verlauf nicht bekannt	
M-10	51 w	mult.	z.T.	I+S	nein	ja	ja	Verlauf nicht bekannt	
M-11	34 m	mult.	z.T.	S pv+B	nein	ja	ja	Verlauf nicht bekannt	
M-12	23 m	4	nein	S pv	nein	nein	nein	Verlauf nicht bekannt	
M-13	49 m	mult.	z.T.	I+S	nein	ja	ja	unklar, verstorben	
M-14	57 w	mult.	nein	S	nein	ja	ja	55	nein
M-15	20 m	3	nein	I+S, incl. B	nein	nein	nein	7	nein
M-16	27 w	mult.	nein	S	nein, ADEM	nein	nein	6	nein* (MDEM)
M-17	17 m	mult.	ja	I+S	nein, ADEM	nein	nein	10	nein
M-18	67 m	mult.	nein	S, incl. pv	ja, VZV	n.d.	nein	42	nein
M-19	91 w	mult.	ja	S, incl. B	ja, VZV	nein	nein	11	nein

Abkürzungen: ID: Identifikations-Nummer; J: Jahre; m: männlich; w: weiblich; M: Monate; WML: white matter lesions = Marklagerläsionen; mult.: multipel (> 4); z.T.: zum Teil; n.d.: nicht durchgeführt; I: infratentoriell; S: supratentoriell; incl.: inclusive; pv: periventrikulär; B: Balken; OKB: oligoklonale IgG-Banden; DD: Differentialdiagnose

* Pat. M-16 erlitt innerhalb von vier Monaten ein Rezidiv mit zur Erstmanifestation weitgehend identischer, aber schwächer ausgeprägter Symptomatik, so daß die Erkrankung als multiphasische disseminierte Enzephalomyelitis (MDEM) eingeordnet werden muß

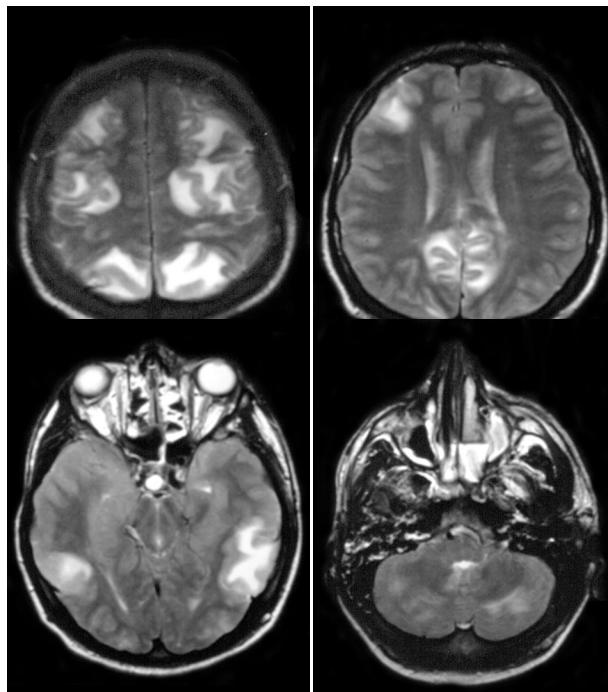


Abb. 4-29: cMRT transversal (T2) 17jähriger Patient Diagnose: ADEM

4. Kliniktag: bihemisphärielle supratentorielle und zerebelläre hyperintense Läsionen des subkortikalen Marklagers mit Aussparung des Rindenbandes, diffuses Hirnödem

Fokale supratentorielle Läsionen

Für die 24 Patienten mit fokalen supratentoriellen Läsionen im ersten oder spätestens zweiten cMRT wurden vier Untergruppen gebildet:

- temporale Läsionen und HSV-1-Nachweis oder –Verdacht
- temporomesiale Hyperintensitäten in T2-Wichtung
- Läsionen in den Basalganglien oder Thalami
- andere supratentorielle Läsionen

Ausgedehnte Temporallappenläsionen fanden sich bei acht Patienten (Tab. 4-21), bei sechs von ihnen wurde HSV-1-Genom im Liquor nachgewiesen, bei zwei Patienten bestand starker Verdacht auf eine Herpes-simplex-Enzephalitis (HSE), die Klinik war in allen Fällen typisch (Fieber und akutes Verwirrtheitssyndrom, z.T. mit Anfällen und Fokalneurologie). Bei einer Patientin war keine Kontrastmittelgabe erfolgt; bei einer weiteren zeigte sich keine KM-Aufnahme; bei den übrigen sechs reicherten die temporalen Läsionen Kontrastmittel an (Abb. 4-30). In fünf Fällen waren beide Hemisphären betroffen (Abb.4-31).

Tab. 4-21: Daten der Patienten mit temporalen Läsionen im cMRT und nachgewiesener HSV-1-Enzephalitis oder starkem Verdacht darauf

ID	Alter [J] Geschlecht	Ätiologie	Lokalisation und Ausdehnung der cMRT-Läsionen (hyperintens in T2, falls nicht anders angegeben)	KM- Aufnahme
St-1	47 w	HSV 1 PCR +	a) fast gesamter li Temporallappen b) multiple Herde re temporal	a) gering b) gering
St-2	35 w	HSV 1 PCR +	Re temporo-medio-basal, raumfor- dernd, incl. Stammganglien, Thala- mus und Mittelhirn re	n.d.
St-3	61 w	HSV 1 PCR +	bitemporal (bis Stammganglienbe- reich), biparietal, frontobasal, innere Mantelkante	ja
St-4	37 m	HSV 1 PCR +	bitemporal bis Inselzisterne, Man- telkante u. Gyrus parahippocampalis	ja
St-5	47 w	HSV 1 PCR +	a) re temporal bis Inselregion (sehr ausgedehnt) b) li dorsale Inselregion	a) diskret, rand- ständig b) diskret, rand- ständig
St-6	74 w	HSV 1 PCR +	temporopolar u. –mesial bds. mit links-betontem Ödem, bis Inselregi- on	diffus, unscharf begrenzt
St-7	22 m	V.a. HSV-1*	re temporal	ja
St-8	52 w	V.a. HSV-1**	re temporal u. frontobasal mit deutli- chem fokalem Ödem	nein

Abkürzungen: ID: Identifikations-Nummer; J: Jahre; KM: Kontrastmittel; n.d.: nicht durchgeführt; m: männlich; w: weiblich;
re: rechts; li: links; bds.: beidseits; V.a.: Verdacht auf

* PCR negativ, Liquor aber erstmals 7 Tage nach Behandlungsbeginn mit Aciclovir untersucht

** PCR negativ, KBR im Liquor erhöht

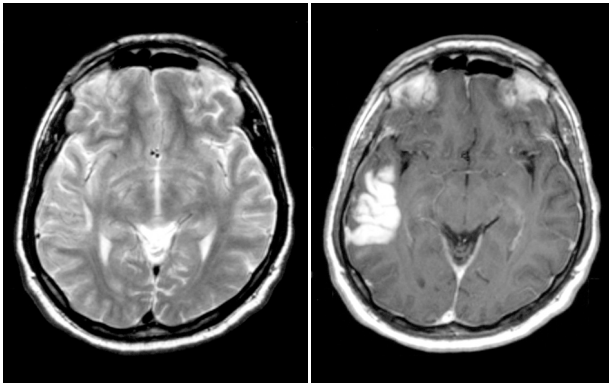


Abb. 4-30: cMRT transversal (links T2, rechts T1 mit KM)
22jähriger Patient
Diagnose: dringender V.a. HSE (PCR negativ bei erst 7 Tage
nach Beginn der Aciclovir-Therapie untersuchtem Liquor)
9. Kliniktag: hyperintense Läsion rechts temporal (T2), die deutlich
KM anreichert (T1), auch deutliche leptomeningeale KM-Anreicherung
(2 Tage zuvor LP)

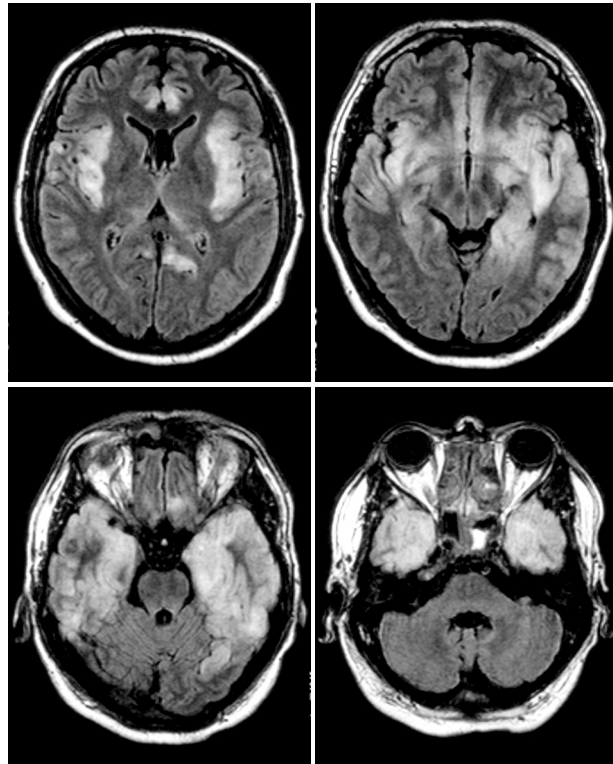


Abb. 4-31: cMRT transversal (TIRM) 37jähriger Patient
Diagnose: HSE 4. Kliniktag: ausgedehnte bitemporale Signalanhebungen, die sich bis zur
Inselzisterne und dem Gyrus parahippocampalis erstrecken

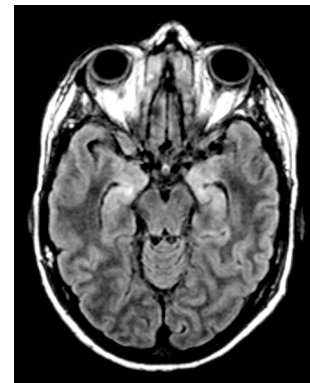
Temporomesiale Hyperintensitäten ohne KM-Aufnahme wiesen fünf Patienten auf (Tab. 4-22). In zwei Fällen war das initiale cMRT noch unauffällig gewesen. In drei Fällen wurde das klinische Bild von einem schweren Status epilepticus beherrscht (Abb. 4-32), in zwei Fällen von einer akuten exogenen Psychose (Abb.4-33).

Tab 4-22: Klinische Daten der Patienten mit temporomesialen Hyperintensitäten in der T2-Wichtung

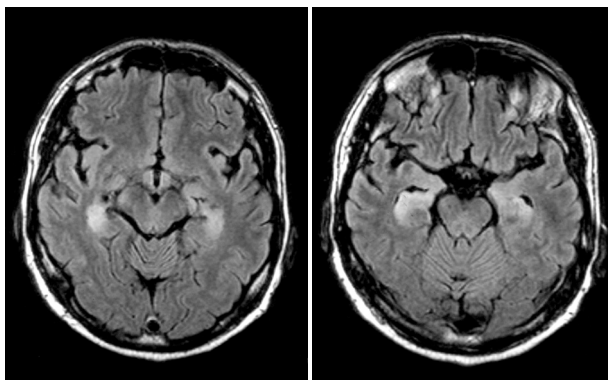
ID	Alter [J] Geschlecht	Ätiologie	Klinik	Lokalisation und Ausdehnung der Läsionen	KM-Aufnahme
STm-1	35 w	unklar*	non-convulsiver Status epilepticus	temporomesial bds.	nein
STm-2	23 w	CMV	non-convulsiver Status epilepticus	1. MRT normal 2. MRT: (7. Tag): temporomesial bds. plus Inselregion rechts	nein nein
STm-3	39 w	unklar	non-convulsiver Status epilepticus	1. MRT normal 2. MRT (15. Tag): temporomesial re	nein nein
STm-4	63 m	V.a. Mykoplasmen	exogene Psychose (Halluzinose), nur 1-2 epilept. Anfälle	temporomesial links	nein
STm-5	60 m	unklar	exogene Psychose (amnestisches Syndrom), keine Anfälle	temporomesial bds.	nein

Abkürzungen: ID: Identifikations-Nummer; J: Jahre; KM: Kontrastmittel; m: männlich; w: weiblich; re: rechts; li: links; bds.: beidseits; V.a.: Verdacht auf

* lt. Entlassungsbericht V.a. HSE, jedoch PCR negativ, spezifischer Antikörper-Index im Verlauf max. 1,8



**Abb. 4-32: cMRT transversal (TIRM) 35jährige Patientin Diagnose: Enzephalitis unklarer Ätiologie
Klinik: therapeutisch äußerst schwer beherrschbarer Status epilepticus.
18. Kliniktag: bilaterale temporomesiale Signalanhebungen**



**Abb. 4-33: cMRT transversal (TIRM), 60jähriger Patient
Diagnose: limbische Enzephalitis unklarer Ätiologie
Klinik: schweres amnestisches Syndrom
5. Kliniktag: bilaterale temporomesiale Signalanhebungen**

Ein Patient mit einer sehr schwer verlaufenden FSME zeigte ausgeprägte thalamische Veränderungen (Abb. 4-34). Sechs Patienten zeigten Veränderungen der Basalganglien (Abb. 4-35), die Ätiologie blieb in allen Fällen unklar.

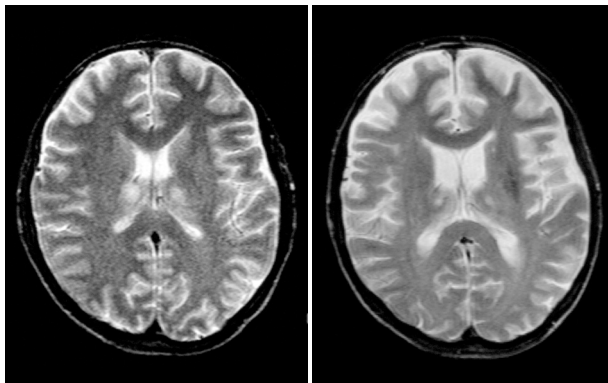


Abb. 4-34: cMRT transversal (T2), 31-jähriger Patient

Diagnose: FSME

9. Kliniktag (links): hyperintense Läsionen in beiden Thalami

85. Kliniktag (rechts): Regredienz der Thalamusläsionen, deutliche Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume

Tab. 4-23: Klinische Daten der Patienten mit Läsionen in den Basalganglien oder Thalami

ID	Alter [J] Geschlecht	Ätiologie	Klinik	Lokalisation und Ausdehnung der Läsionen (hyperintens in T2)	KM-Aufnahme
Sb-1	59 m	unklar	delirantes Syndrom	nativ kein patholog. Befund in T1 und T2	leicht, in Basalganglien bds.
Sb-2	26 m	unklar	mildes Psychosyndrom, milde li-betonte Tetraparese	Basalganglien und Capsula interna bds. mit perifokalem Ödem	nein
Sb-3	25 w	V.a. Mycoplasmen	Psychose	Basalganglien und diencephal bds.	ja
Sb-4	17 w	unklar*	Status epilepticus, mildes Psychosyndrom	Basalganglien bds.	nein
Sb-5	61 w	unklar*	fokaler Status motor. Anfälle, mildes Psychosyndrom	Caput nuclei caudati und Capsula int. li	nein
Sb-6	51 m	unklar	mildes Psychosyndrom, re-seitiges extrapyramidales Syndrom	Caput nuclei caudati li	ja
Sb-7	31 m	FSME	Koma, hochgradige Tetraparese	disseminierte Läsionen in beiden Thalami	nein

Abkürzungen: ID: Identifikations-Nummer; J: Jahre; m: männlich; w: weiblich; re: rechts; li: links; bds.: beidseits; V.a.: Verdacht auf

* lt. Entlassungsbericht V.a. HSE, jedoch kein Genomnachweis, kein erhöhter spezif. AK-Index, kein signifikanter Titeranstieg

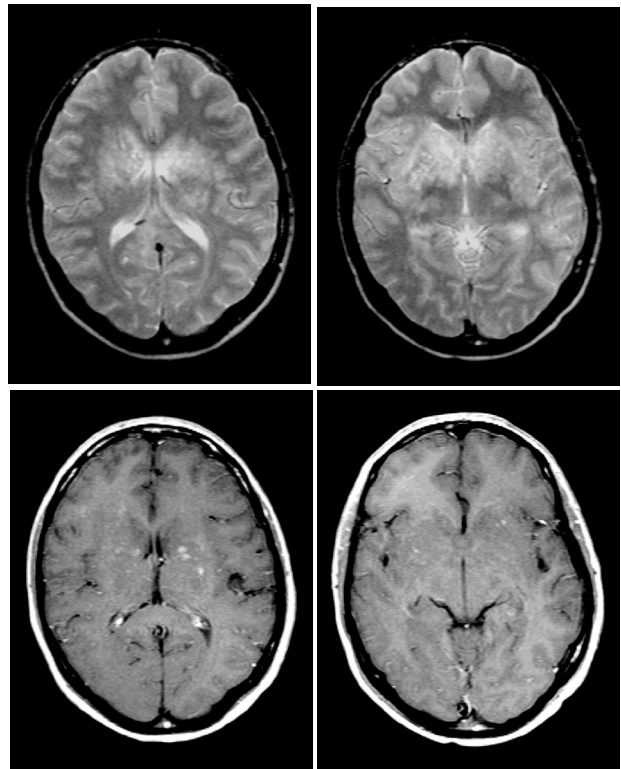


Abb. 4-35: cMRT transversal (oben: T2) (unten: T1, mit KM) 25jährige Patientin
Diagnose: V.a. Mycoplasmen-Enzephalitis Klinik: Psychose
5. Kliniktag: deutliche Signalanhebungen der ödematösen Basalganglien bds., vorwiegend
Caput nuclei caudati, punktförmig KM-anreichernd

Vier Patienten zeigten umschriebene unilaterale supratentorielle Läsionen mit unterschiedlichem KM-Verhalten, welche nicht in die obigen Kategorien einzuordnen waren.

Fokale infratentorielle Läsionen

In sieben Fällen fanden sich fokale Hirnstammläsionen, davon war bei vieren je ein Kleinhirnschenkel und bei einem beide Kleinhirnhemisphären mitbetroffen; bei zwei Patienten bestanden ausschließlich fokale Kleinhirnläsionen. Mit zwei Ausnahmen zeigten alle Befunde eine KM-Aufnahme. Bei allen neun Patienten blieb die Ätiologie unklar, bei dreien bestand allerdings der Verdacht auf eine ZNS-Listeriose (Abb. 4-36). Klinisch boten alle Patienten ein mit der Lokalisation der Läsionen korrespondierendes Hirnstamm- bzw. zerebelläres Syndrom.

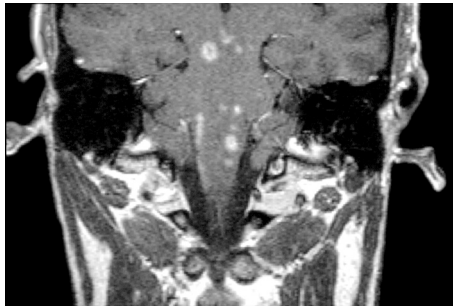


Abb. 4-36: 38-jähriger Patient

Diagnose: dringender V.a. Listerien-Enzephalitis
(klinisch gute Remission unter Therapie mit Ampicillin)

links: cMRT coronar (T1, mit KM)

10. Kliniktag: mehrere KM-anreichernde Läsionen mesenzephal und pontin

rechts: cMRT transversal (T1, mit KM)

38. Kliniktag: weiterhin nachweisbare KM-anreichernde Läsion rechts pontin

Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde geprüft, ob sich Patienten mit pathologischem initialen cMRT-Befund in bestimmten klinischen Merkmalen von Patienten mit Normalbefund unterscheiden (hierfür wurden Patienten mit unspezifischen Veränderungen aus der Berechnung ausgeschlossen). Weder für das Merkmal „Behandlungsbedürftigkeit auf der Intensivstation“ noch für „Sopor/Koma“, „Serie/Status epilepticus“, fokalneurologische Syndrome insgesamt oder reine Hirnstammsyndrome noch für pathologische EEG-Befunde ergab sich ein signifikanter Zusammenhang.

cMRT im Verlauf

Von 41 Patienten, von denen verwertbare Voraufnahmen vorlagen, wurde bei der Nachuntersuchung ein Verlaufs-MRT angefertigt. Die Ätiologie der Enzephalitis in dieser Subgruppe ist in Tab. 4-24 zusammengefasst.

Tabelle 4-24: Ursache der Enzephalitis
bei 41 im cMRT nachuntersuchten Patienten

	gesichert	Verdacht	unklar
- HSV-1	-	8	
- VZV	3	-	
- CMV	2	-	
- Influenza A	1		
- Mycoplasma pneumoniae	2	1	
- Listeria monocytogenes	-	3	
- M. tuberculosis	1	-	
- ADEM	2	-	
gesamt	11 (26,8 %)	12 (29,3 %)	18 (43,9 %)

Da schwerbehinderte Enzephalitispatienten in aller Regel nur im Rahmen eines Hausbesuches untersucht werden konnten, war es lediglich bei vier Patienten mit schlechtem Outcome (Rang 3-5 der modifizierten Rankin Scale) möglich, im Rahmen der Studie ein cMRT anzufertigen.

19 der 41 Patienten (46 %) hatten in der akuten Krankheitsphase einen pathologischen Befund gehabt, sechs (15 %) unspezifische Veränderungen und 16 (39%) einen Normalbefund. Bei der Nachuntersuchung fanden sich bei 14 Patienten Parenchymläsionen, das entspricht 74 % der Patienten mit pathologischem Befund in der Akutphase und 34 % aller nachuntersuchten Patienten. Bei den übrigen 27 (66 %) fanden sich keine lokalen Defekte bzw. z.T. die bekannten unspezifischen Veränderungen (Tab. 4-25).

Tab. 4-25: Anzahl pathologischer cMRT-Befunde in der Akutphase und bei der Nachuntersuchung von 41 Enzephalitispatienten

cMRT-Befund (Akutphase)	cMRT-Befund (Nachuntersuchung)	
	Parenchymläsion	keine Parenchymläsion*
pathologisch (19)	13	6
leptomeningeale KM-Aufnahme (2)	0	2
multiple Marklagerläsionen (3)	2	1
supratentorielle Läsionen (8)	6	2
infratentorielle Läsionen (6)	5	1
unspezifische Veränderungen (6)	0	6
normal (16)	0	16

*bzw. unverändert unspezifischer Befund

Bei der Mehrzahl (11/14) der Patienten mit supra-oder infratentoriellen fokalen Läsionen in der Akutphase fanden sich residuale Parenchymveränderungen, überwiegend als Gliose eingeordnet, z.T. bestanden auch fokale Erweiterungen der inneren oder äußeren Liquorräume; bei zwei Patienten mit fokalen Temporallappenläsionen und dringendem Verdacht auf stattgehabte Herpes-simplex-Enzephalitis bestanden allerdings deutliche (Abb. 4-37) bzw. riesige Parenchymdefekte (Abb 4-38)

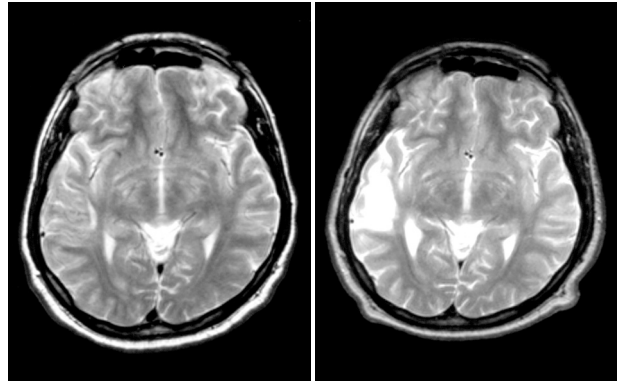


Abb 4-37: cMRT (transversal, T2) zum Erkrankungszeitpunkt
22jähriger Patient mit V.a. HSE
links (9. Kliniktag): relativ diskrete hyperintense Läsion rechts temporal
rechts (8 Monate später): großer zystisch umgewandelter Parenchymdefekt mit Atrophie
rechts temporal

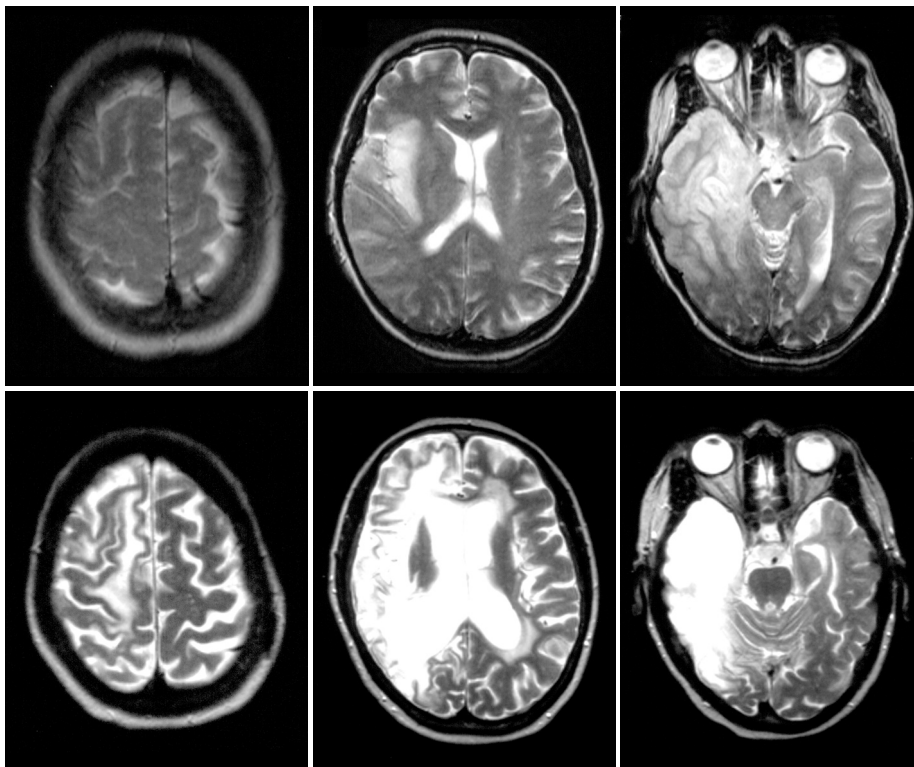


Abb. 4-38: cMRT (transversal, T2)
zum Erkrankungszeitpunkt 52jährige Patientin mit V.a. HSE
obere Reihe (3. Kliniktag): deutliches Ödem recht temporal und in der
Inselregion
untere Reihe (64 Monate später): riesiger Parenchymdefekt rechts temporal bis parietal mit
Erweiterung beider Seitenventrikel, ausgeprägte Leukenzephalopathie

Von den drei Patienten mit Marklagerläsionen in der Akutphase zeigte ein Patient mit einer ADEM eine komplette Regredienz (Abb. 4-39); eine Patientin mit Frührezidiv nach ADEM (daher nun als MDEM - multiphasische demyelinisierende Enzephalitis - klassifiziert) wies weitgehend unveränderte Befunde und zusätzlich eine Hirnatrophie auf; eine weitere Patientin mit Enzephalitis unklarer Ätiologie zeigte weder eine Zu- noch eine Abnahme multipler Marklagerläsionen.

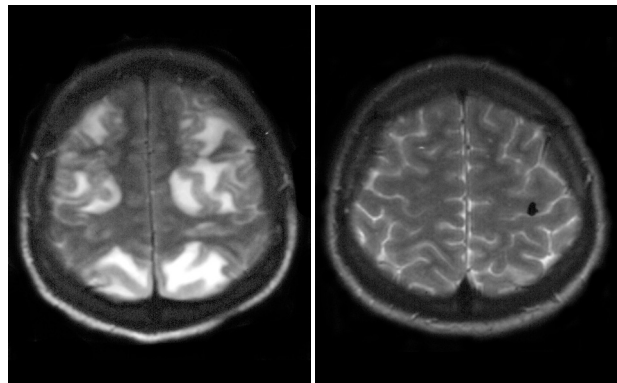


Abb. 4-39: cMRT (transversal, T2) zum Erkrankungszeitpunkt
17jähriger Patient mit ADEM
links (4. Kliniktag): bilateral ausgedehnte hyperintense Läsionen des subkortikalen Marklagers mit Aussparung des Rindenbandes
rechts (10 Monate später): Normalbefund

Bei einigen Patienten fiel zusätzlich zu residualen Parenchymdefekten (Abb.4-40) oder auch als einziger pathologischer Befund (Abb. 4-41) eine Hirnatrophie auf. Da die Einschätzung „Atrophie“ aber der Subjektivität des Befunders unterliegt, soll darauf nur bei den Ergebnissen der VBR-Bestimmung eingegangen werden.

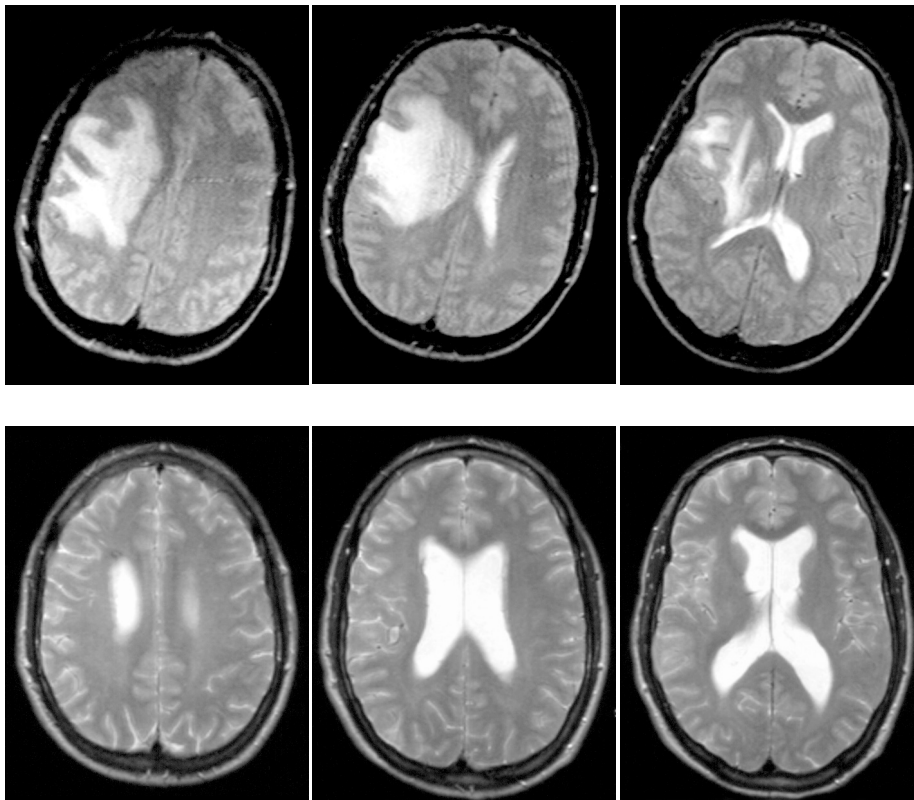


Abb. 4-40: cMRT (transversal, T2),
zum Erkrankungszeitpunkt 36jähriger Patient mit V.a. Mycoplasmen-Enzephalitis
obere Reihe (5. Kliniktag): großflächige Läsion rechts temporoparietal mit geringer Mittellinienverlagerung nach links
untere Reihe (27 Monate später): als einziges Residuum deutliche Erweiterung beider Seitenventrikel, etwas rechts betont

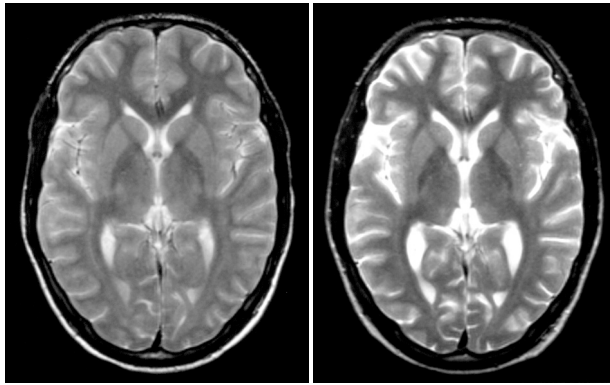


Abb. 4-41: cMRT (transversal, T2) zum Erkrankungszeitpunkt
18jähriger Patient mit Enzephalitis unklarer Ätiologie,
schwer beherrschbarer Status epilepticus
links (1. Kliniktag) Normalbefund
rechts (11 Monate später): deutliche Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume

Zwischen dem Vorliegen von Parenchymveränderungen im Nachuntersuchungs-cMRT und dem Befund bei der ersten cMRT-Untersuchung ergab sich erwartungsgemäß ein hoch signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat-Test, $p < 0,001$). Hingegen fand sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Outcome oder dem Vorhandensein einer postenzephalitischen Epilepsie.

4.10. Veränderung der ventricle-brain-ratio (VBR)

Die Werte der VBR aus der akuten Krankheitsphase schwankten zwischen 0,047 und 0,164, der Median betrug 0,075. Die Messung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (im Mittel 36 Monate später) ergab Werte zwischen 0,047 und 0,254. Da es uns in erster Linie darum ging, auch subtilere Veränderungen quantifiziert zu erfassen, wurde die Patientin mit dem extremen „Ausreißerwert“ 0,254 bei massivem rechts hemisphäriellen Parenchymdefekt (Abb. 4-42), soweit nicht explizit anders angegeben, von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Für die übrigen Patienten lag der Median bei 0,087. Die Zunahme der VBR dieser Patienten gegenüber dem Ausgangswert war höchst signifikant ($p < 0,001$, Wilcoxon-Test). Die prozentuale Änderung des VBR-Wertes gegenüber dem Akutbefund („VBR-Delta“) lag zwischen –5 % und 102 %; der Median betrug 5,93 %. Tabelle 4-26 faßt die VBR-Messergebnisse zusammen.

Tab. 4-26: Ergebnisse der VBR-Messungen von 40 Patienten (ohne Pat. St-8)

	VBR Akutphase	VBR Nachuntersuchung	„VBR-Delta“ (%)
Mittelwert	0,078 (SD 0,021)	0,090 (SD 0,028)	14,43 (SD 23,75)
Median	0,075	0,087	5,93
Min-Max	0,047-0,164	0,047-0,177	-5,0-102,0
25. Perzentile	0,063	0,071	1,8
75. Perzentile	0,09	0,101	14,55

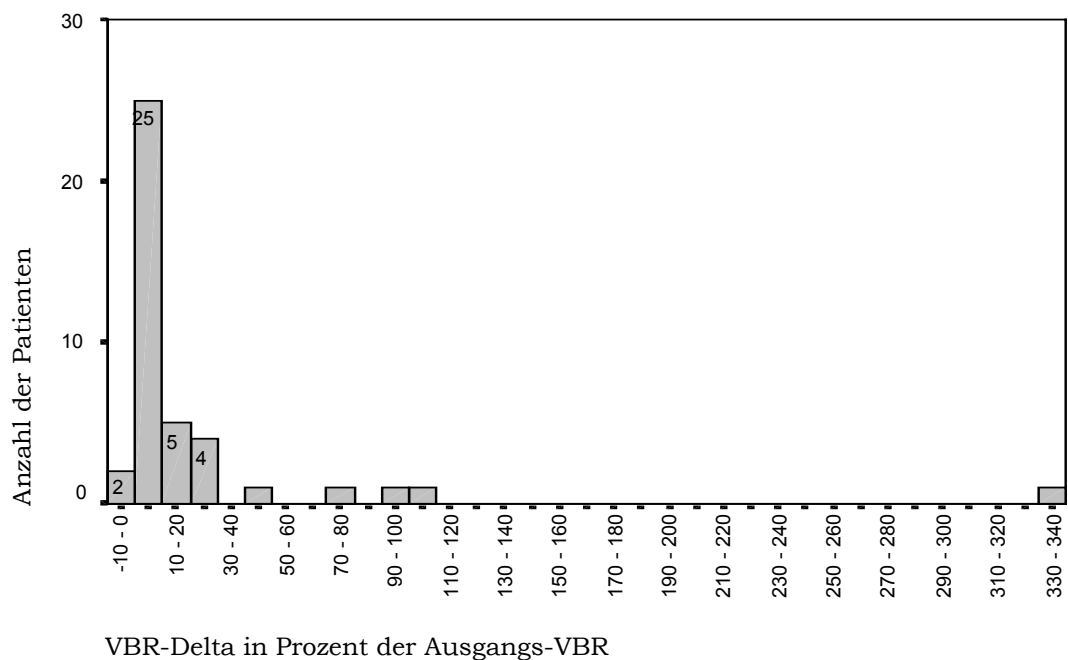


Abb. 4-42: Histogramm der“VBR-Delta“-Werte von 41 Enzephalitispatienten
Zur Veranschaulichung der extremen Abweichung wurde der Wert (338 %) der aus der weiteren Analyse ausgeschlossenen Patientin in diese Darstellung mitaufgenommen

Da keine Normwerte einer physiologischen Größenzunahme der VBR verfügbar waren, kann kein cut-off-Wert bestimmt werden, oberhalb dessen ein Meßwert als sicher pathologisch zu werten ist. Jedoch wiesen fünf Patienten VBR-Delta-Werte auf, die ganz erheblich größer waren ($> 40\%$) als jene der restlichen Patienten (Abb.4-42):

- Zwei davon hatten während der akuten Erkrankung ausgedehnte Parenchymläsionen gehabt, nämlich die aus der statistischen Analyse ausgeschlossene Patientin (VBR-Delta 338 %, vgl. Abb.4-38) und ein Patient mit vermuteter Mycoplasmen-Enzephalitis (VBR-Delta 102 %, vgl. Abb. 4-40).
- Eine Patientin (VBR-Delta 73 %) mit akut multiplen und auch jetzt noch nachweisbaren Marklagerläsionen hatte wahrscheinlich eine MDEM
- Zwei dieser Patienten hatten keine umschriebenen Parenchymdefekte. Beide hatten in der Akutphase initial einen normalen MRT-Befund gehabt, eine davon im Krankheitsverlauf dann temporomesiale Signalanhebungen entwickelt. Beide Patienten hatten einen therapeutisch extrem schwer beherrschbaren, langdauernden Status epilepticus durchgemacht. Ihr VBR-Delta lag bei 91 % bzw. 48 % (vgl. Abb. 4-41).

Bei zwei Patienten lag das VBR-Delta im negativen Bereich. Bei einem Patienten (VBR-Delta -1%) mit früher hohem Alkoholkonsum könnte dies möglicherweise durch Alkoholabstinenz seit der Enzephalitis erklärt werden. Bei der anderen Patientin (VBR-Delta -5%) findet sich keine medizinisch plausible Erklärung, so daß dies der Meßunschärfe der Methode zugeschrieben werden muß.

In der Summe unterschieden Patienten mit im cMRT nachweisbaren Parenchymdefekten sich im VBR-Delta nicht signifikant von Patienten ohne umschriebene Läsionen ($p = 0,09$).

Zusammenhänge zwischen den VBR-Werten, Alter und Latenz

Der VBR-Wert der Akutphase korrelierte mit dem damaligen Alter (Korrelationskoeffizient nach Spearman $0,362$; $p < 0,05$). Der Zusammenhang ist in Abb. 4-43 graphisch dargestellt. Signifikante Geschlechtsunterschiede bestanden nicht.

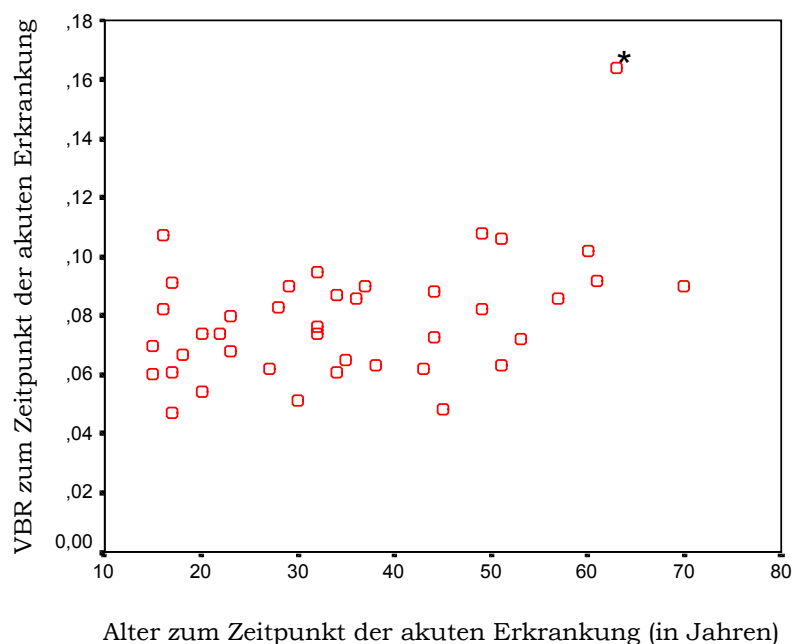


Abb. 4-43: Streudiagramm $VBR_{Akutphase}$ im Vergleich mit $Lebensalter_{Akutphase}$

*** Der Patient mit der auffallend hohen VBR (und auch optisch deutlich erkennbaren Hirnatrophie) war seit Jahren alkoholabhängig.**

Zwischen dem VBR-Wert zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und dem jetzigen Alter war dagegen kein Zusammenhang mehr erkennbar. Auch zwischen dem „VBR-Delta“ und dem jetzigen Alter ergab sich kein Zusammenhang, ebenso wenig zwischen dem „VBR-Delta“ und der Latenz zwischen Akutphase und Nachuntersuchung (Tab.4-27).

Tabelle 4-27: Korrelationen von VBR bzw. VBR-Delta mit Alter und Latenz

	Korrelations- koeffizient r	Signifikanz (p-Wert)
VBR _{Akutphase} – damaliges Alter	0,362	0,022
VBR _{Nachuntersuchung} – jetziges Alter	0,286	0,074
VBR-Delta (%) – jetziges Alter	0,109	0,502
VBR-Delta (%) – Latenz	0,130	0,423

Zusammenhang mit Schwere und Erscheinungsbild der Enzephalitis

Um die Bedeutung bestimmter klinischer Parameter für die Entwicklung einer zerebralen Atrophie oder – vorsichtiger gesagt - eines Verlustes planimetrisch meßbaren Hirnparenchyms abzuschätzen, wurde das VBR-Delta bestimmter Teilstichproben mittels U-Test jeweils mit dem VBR-Delta der restlichen Patienten verglichen.

Diejenigen Patienten, die aufgrund der Enzephalitis auf der Intensivstation behandelt werden mußten, unterschieden sich im VBR-Delta signifikant von der Gruppe derjenigen, die keiner intensivmedizinischen Therapie bedurft hatten, wobei erstere die größeren Werte aufwiesen, also tendenziell eher einen Parenchymverlust erlitten hatten. Signifikante Unterschiede bestanden ferner zwischen Patienten, die Serien epileptischer Anfälle oder Status epileptici erlitten hatten, und jenen, die keinen oder höchstens zwei Anfälle gehabt hatten. Desgleichen ging das Vorhandensein einer postenzephalitischen Epilepsie mit einem signifikant höheren VBR-Delta einher.

Tab. 4-28: VBR-Delta bestimmter Teilstichproben im Vergleich

klinisches Merkmal		n =40	range	Median	Mittel- wert	SD	p-Wert
ITS-Aufenthalt	ja	16	0-102	12,42	26,40	33,54	0,027
	nein	24	-5-26	4,40	6,45	7,55	
Anfälle (Akutphase)	Serie/Status	9	0-91	26,03	32,23	32,09	0,021
	0-2	31	-5-102	4,65	9,27	18,33	
Epilepsie jetzt	ja	8	0-91	26,6	35,55	32,62	0,017
	nein	32	-5-102	5,07	9,16	18,04	

Keine Signifikanz ergab sich für folgende Parameter aus der Akutphase: pathologisches initiales EEG; schwere oder mittelschwere Allgemeinveränderungen im EEG; Herdbefund im EEG; erster cMRT-Befund pathologisch (unspezifische Befunde ausgeschlossen); Verdachtsdiagnose HSV-1; schwere Vigilanzstörung (Sopor oder Koma); reine Hirnstammsymptomatik.

Aufgrund der geringen Fallzahl von im MRT untersuchten Patienten mit schlechtem Outcome war eine Signifikanzanalyse hinsichtlich möglicher Unterschiede des VBR-Delta zwischen Patienten mit gutem und mit schlechtem Outcome nicht möglich. Abbildung 4-44 läßt aber erkennen, daß Patienten mit gutem Outcome in aller Regel eine deutlich geringere Veränderung ihrer VBR aufwiesen.

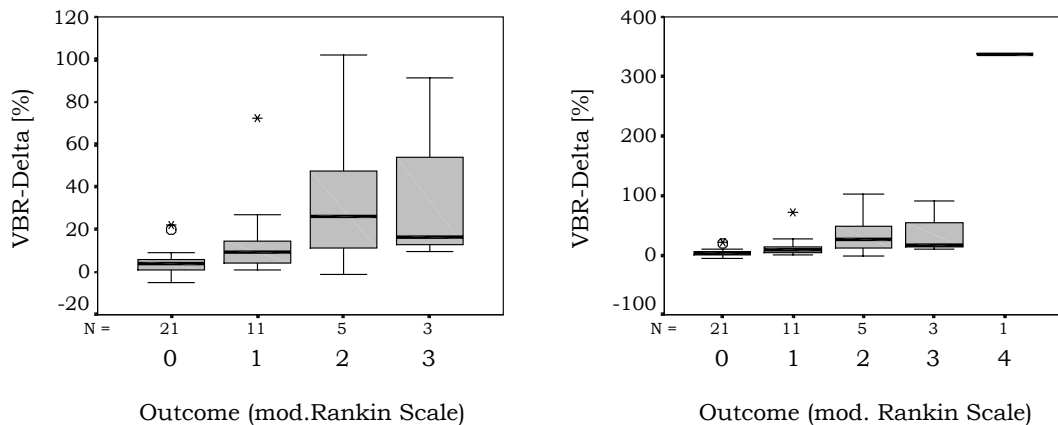


Abb. 4-44: Prozentuale Veränderung der ventricle-brain-ratio (VBR) bei Enzephalitispatienten mit unterschiedlichem Outcome
links: Daten der 40 in die statistische Analyse eingeschlossenen Patienten
rechts: Daten aller 41 im MRT nachuntersuchten Patienten einschließlich der Patientin mit dem riesigen Parenchymdefekt
Man beachte die unterschiedliche Skalierung!

Korrelation mit neuropsychologischen Testergebnissen und EKP

Für alle bei der Nachuntersuchung durchgeführten neuropsychologischen Tests wurde mittels bivariater Korrelationen geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen den Werten der neuropsychologischen Tests und dem VBR-Delta der jeweiligen Patienten besteht. Bei den Korrelationsprüfungen ergaben sich Korrelationskoeffizienten zwischen $-0,294$ und $0,201$; ein signifikanter Zusammenhang ergab sich mit keinem einzigen Testergebnis. Für die aktuelle VBR, nicht jedoch für das VBR-Delta, ergab sich eine geringe Korrelation (Korrelationskoeffizient $0,378$) mit der Latenz der P300 in den EKP.

4.11. Soziale Krankheitsfolgen (Handicap)

Arbeitsfähigkeit

Zum Zeitpunkt der Enzephalitis waren 13 der 73 Patienten bereits berentet gewesen und zwei waren Asylbewerber ohne Arbeitserlaubnis. 58 Patienten waren berufstätig, in Ausbildung oder arbeitslos gewesen. 35 dieser 58 Patienten (60 %) waren in ihren Beruf bzw.

ihre Ausbildung zurückgekehrt, vier (7 %) konnten nur einer Teilzeitbeschäftigung nachgehen, drei (5 %) waren prinzipiell arbeitsfähig, aber arbeitslos. 16 Patienten (28 %) blieben arbeitsunfähig; darunter waren allerdings zwei Patientinnen, bei denen die akute Erkrankung jeweils erst sechs Monate zurücklag und bei denen eine Rückkehr ins Berufsleben geplant war. Dauerhafte Arbeitsunfähigkeit ist daher für 14 der zuvor arbeitsfähigen Patienten (24 %) anzunehmen.

Ökonomische Nachteile

Zwar waren 18 Patienten (25 %) aufgrund von Krankheitsfolgen auf staatliche Unterstützung in Form von Berufsunfähigkeitsrente, Wohngeld oder Sozialhilfe angewiesen. Eine für sie unangenehme krankheitsbedingte Einschränkung ihres finanziellen Spielraums beklagten aber lediglich sieben Patienten (10 %).

Wohnsituation

60 Patienten (82,2 %) lebten in unveränderten Wohnverhältnissen, zwei (2,7 %) hatten ihre Wohnung umbauen müssen, sieben (9,6 %) hatten aufgrund ihrer Behinderung in eine andere Wohnung umziehen müssen. Drei Patienten (4,1 %) mußten als Folge der Enzephalitis in einem Pflegeheim leben; eine weitere Patientin lebte mittlerweile ebenfalls im Pflegeheim, ursächlich hierfür war aber eine von der Enzephalitis unabhängige schwere vaskuläre Demenz.

Abhängigkeit von fremder Hilfe

58 Patienten (79,4 %) waren weitestgehend unabhängig, fünf (6,8 %) benötigten häufige oder tägliche Hilfsleistungen, drei (4,1 %) brauchten in den meisten Alltagstätigkeiten Hilfe, vier (5,5 %) waren völlig pflegebedürftig. Bei drei älteren Patientinnen (74-92 Jahre) war wegen anderer Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, M. Parkinson, vaskuläre Demenz) eine diesbezügliche Beurteilung der Enzephalitisfolgen nicht möglich.

Mobilität

Bei drei Patienten war die Mobilität (Autofahren, Benutzen öffentlicher Verkehrsmittel etc.) aufgrund anderer Erkrankungen eingeschränkt. Von den restlichen gaben 9 (12,3 %) Einschränkungen bei erhaltener Selbständigkeit an, bei zehn Patienten (13,7 %) hatte die Enzephalitis zu einem Verlust unabhängiger Fortbewegung geführt.

Gesellschaftliche Aktivität

18 Patienten (24,7 %) gaben eine krankheitsbedingte Reduktion (12 Patienten) oder einen völligen Verlust (6 Patienten) gesellschaftlicher Aktivitäten an; bei einer Patientin war eine Beurteilung aufgrund einer anderen Erkrankung nicht möglich.

Partnerschaftsprobleme

54 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Enzephalitis in einer festen Partnerschaft gelebt. Die Erkrankung war bei der Mehrheit (77,8 %) ohne negativen Einfluß auf die Partnerschaft geblieben. 13 % berichteten über Probleme, die zu bewältigen waren. Eine Patientin (1,9 %) gab massive Probleme an, vier Patienten (7,4 %) waren von ihren Partnern bzw. Partnerinnen verlassen worden.

4.12. Subjektive Lebensqualität und psychosoziale Faktoren

51 Patienten waren willens und fähig, Fragebögen zur Lebensqualität und Lebens Einstellung auszufüllen. Naturgemäß ergibt sich hierbei ein gewisser Selektionsbias, da kognitiv oder motorisch schwer beeinträchtigte Patienten (modifizierte Rankin Scale 4-5) hierzu nur vereinzelt in der Lage waren. Zum Vergleich wurden 57 gematchte gesunde Kontrollpersonen untersucht.

Tab. 4-29: Demographische Daten von Patienten und Kontrollpersonen

	Enzephalitisgruppe (n = 51)	Kontrollgruppe (n = 57)
Geschlecht	26 Frauen 25 Männer	30 Frauen 27 Männer
Alter (in Jahren)	17-92 Median 42 Mittelwert 42,6 (SD 18)	18-84 Median 37 Mittelwert 42,3 (SD 18)
Schulbildung*		
- 8. Klasse	12 (23,5 %)	11 (19,3 %)
- 10. Klasse	23 (45,1 %)	25 (43,9 %)
- Hochschulreife	16 (31,4 %)	21 (36,8 %)

* Kein Geschlechtsunterschied im Ausbildungsniveau innerhalb der Enzephalitis - und der Kontrollgruppe

Subjektive Lebensqualität (Lancashire Quality of Life Profile)

Insgesamt sind sowohl Kontroll- als auch Enzephalitisgruppe recht zufrieden mit ihrem Leben (Tab. 4-30). Signifikante Unterschiede ergeben sich zuungunsten der Enzephalitispatienten lediglich in den Bereichen „Unabhängigkeit zu Hause“ ($p < 0,005$) und „psychische Gesundheit“ ($p < 0,05$).

Tab.4-30: Rangordnung der mittleren Zufriedenheit mit verschiedenen Lebensbereichen [jeweils 1 = völlig unzufrieden, 7 = völlig zufrieden]

Enzephalitispatienten (n = 51)		Kontrollpersonen (n = 57)	
Zufriedenheit mit...	Mittelwert	Zufriedenheit mit...	Mittelwert
1. Freunden	6,06 ± 0,6	1. Kindern	6,28 ± 0,7
2. persönlicher Sicherheit	6,06 ± 0,8	2. Zusammenleben mit Mitbewohnern	6,23 ± 0,8
3. Kindern	5,78 ± 1,3	3. persönlicher Sicherheit	6,12 ± 0,9
4. Auskommen mit anderen Menschen	5,71 ± 1,1	4. Unabhängigkeit zu Hause	6,09 ± 1,1
5. Ehe/fester Beziehung	5,62 ± 1,5	5. Freunden	5,93 ± 0,9
6. Zusammenleben mit Mitbewohnern	5,60 ± 1,4	6. sonstiger Familie	5,84 ± 1,0
7. Wohnsituation	5,51 ± 1,5	7. Wohnsituation	5,84 ± 1,3
8. sonstiger Familie	5,43 ± 1,5	8. Auskommen mit anderen Menschen	5,79 ± 0,9
9. Unabhängigkeit zu Hause	5,27 ± 1,5	9. Ehe/fester Beziehung	5,61 ± 1,8
10. Freizeit zu Hause	5,08 ± 1,4	10. psychischer Gesundheit	5,28 ± 1,3
11. finanzieller Lage	4,94 ± 1,7	11. beruflicher Tätigkeit	5,25 ± 1,3
12. beruflicher Tätigkeit	4,73 ± 1,7	12. finanzieller Lage	5,19 ± 1,4
13. Freizeit außer Haus	4,72 ± 1,5	13. allgemeiner Gesundheit	5,03 ± 1,6
14. psychischer Gesundheit	4,62 ± 1,6	14. Freizeit außer Haus	5,00 ± 1,4
15. allgemeiner Gesundheit	4,46 ± 1,8	15. Freizeit zu Hause	4,91 ± 1,8
dem Leben insgesamt	5,23 ± 1,3	dem Leben insgesamt	5,51 ± 1,1

Abhängigkeit der Zufriedenheit vom Geschlecht

In der Enzephalitisgruppe unterscheiden sich die Geschlechter deutlich in ihrer Zufriedenheit. Außer in den Bereichen „Kinder“ und „Freunde“ weisen männliche Patienten in allen Items eine höhere Zufriedenheit auf. Diese Unterschiede erreichen Signifikanz bei den Items „Freizeit außer Haus“ ($p < 0,05$), „finanzielle Lage“ ($p < 0,05$), „Unabhängigkeit zu Hause“ ($p < 0,05$) und „Zufriedenheit mit dem Leben insgesamt“ ($p < 0,01$; Abb. 4-35).

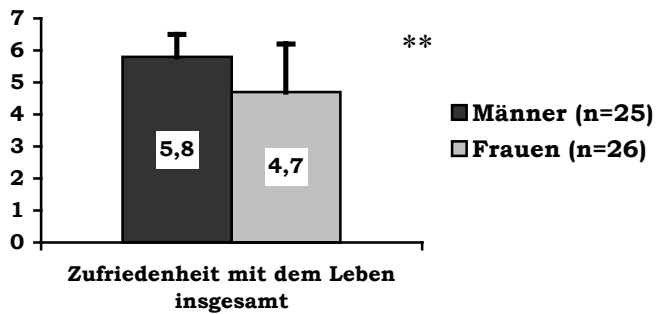


Abb. 4-45: Mittelwerte der Zufriedenheit mit dem Leben insgesamt bei weiblichen und männlichen Enzephalitispatienten (Maximalwert jeweils 7 Punkte)

In der Kontrollgruppe hingegen sind die Frauen in 12 der 16 Items zufriedener, in drei signifikant: „Familie“ ($p < 0,05$), „Auskommen mit anderen Menschen“ ($p < 0,01$) und „Freunde“ ($p < 0,05$). Männliche Kontrollpersonen sind (statistisch nicht signifikant) zufriedener mit ihrem Beruf, mit ihrer allgemeinen und psychischen Gesundheit und mit dem Leben insgesamt.

Sowohl in der Enzephalitis- wie in der Kontrollgruppe korreliert die generelle Zufriedenheit mit dem Kohärenzsinn (SOC), ebenso mit dem Selbstkonzept eigener Fähigkeiten (SK). In der Enzephalitisgruppe (EG) besteht ein deutlicher Zusammenhang mit der Depressivität, mit Partnerschaftsproblemen und mit weiblichem Geschlecht. Dagegen besteht nur in der Kontrollgruppe (KG) ein Zusammenhang zum Einkommen: je geringer dieses ist, desto unzufriedener sind die Befragten.

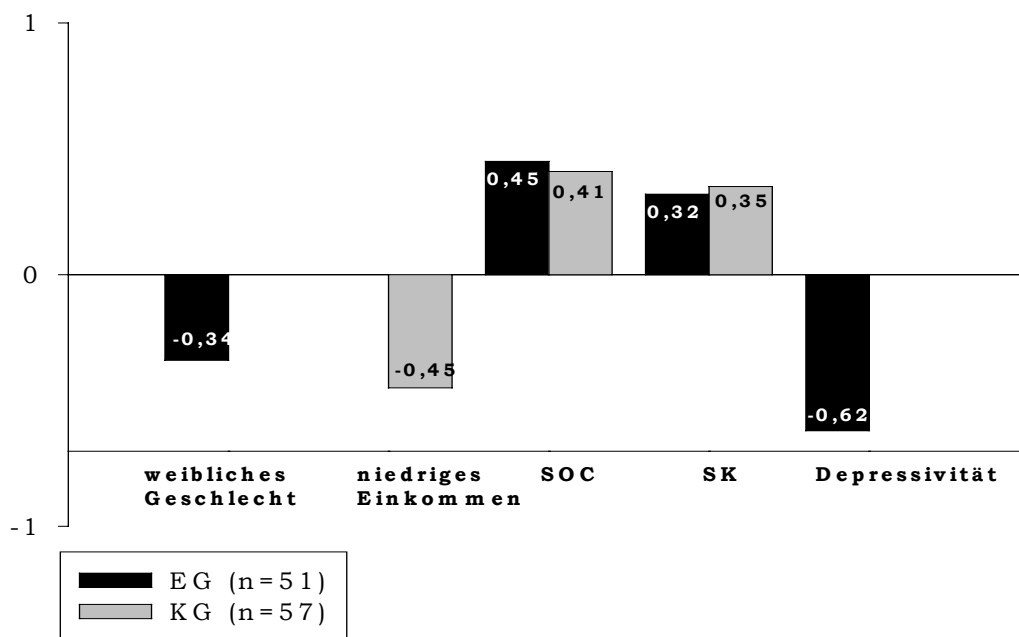


Abb.4-46: Faktoren, die signifikant mit der Lebenszufriedenheit korrelieren (Korrelationskoeffizienten nach Spearman)

Kohärenzsinn (Sense of Coherence, SOC)

Die Kontrollgruppe erreicht in allen Bereichen des Kohärenzsinner (Verstehbarkeit, Handhabbarkeit und Bedeutsamkeit) höhere Werte als die Enzephalitisgruppe (Abb. 4-47), ein signifikanter Unterschied ergibt sich aber nur für die „Verstehbarkeit“ ($p < 0,05$).

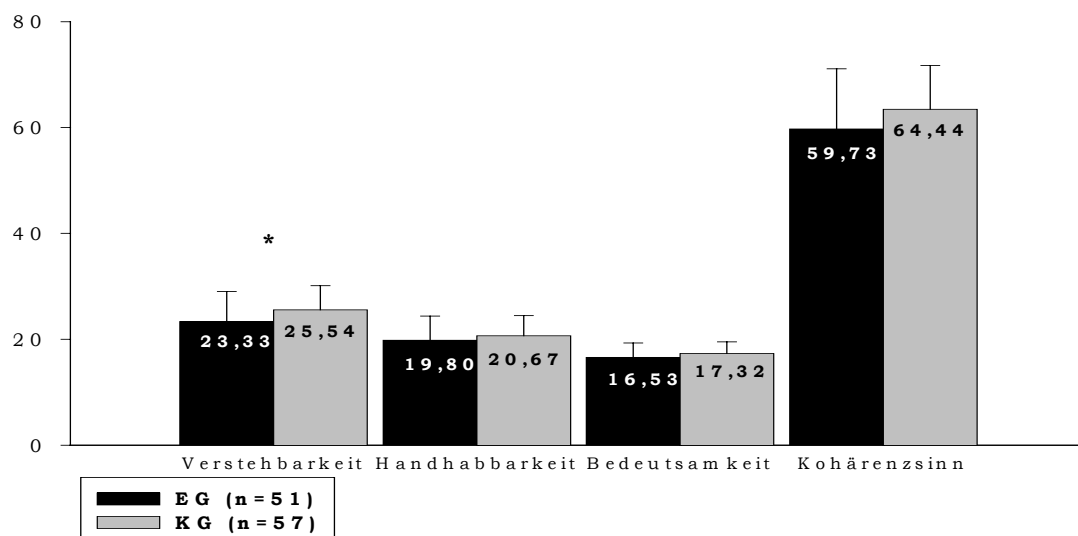


Abb. 4-47: Kohärenzsinn bei Enzephalitispatienten und Kontrollpersonen (Mittelwerte der Scores; maximal erreichbarer Summenscore für Kohärenzsinn: 84 Punkte)

Kohärenzsinn und Geschlecht

In der Kontrollgruppe unterscheiden die Geschlechter sich in der Ausprägung des Kohärenzsinn nicht. In der Enzephalitisgruppe aber haben Frauen einen signifikant geringeren Kohärenzsinn als Männer (Abb. 4-48), und auch von den weiblichen Kontrollpersonen unterscheiden sie sich hochsignifikant ($p < 0,01$). Dagegen besteht kein Unterschied zwischen den Männern der Kontroll- und der Enzephalitisgruppe.

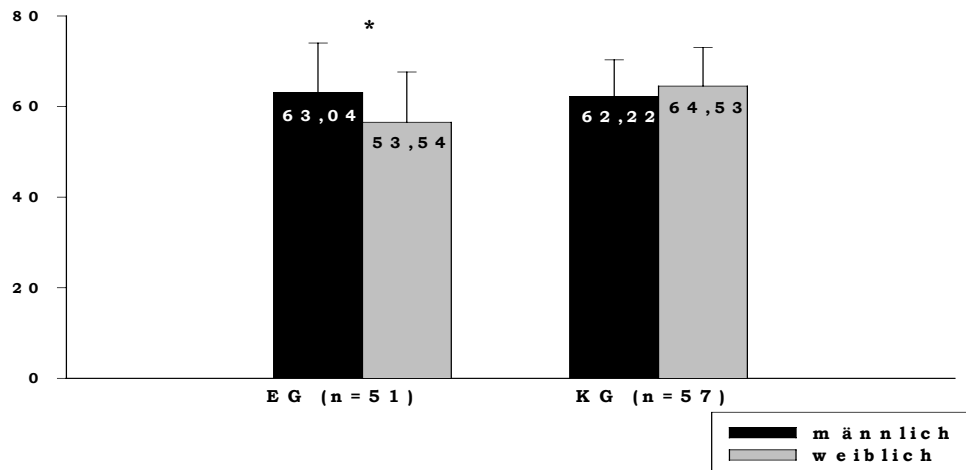


Abb. 4-48: Kohärenzsinn bei Männern und Frauen in Enzephalitis- und Kontrollgruppe (mittlerer Summenscore SOC, max. erreichbarer Wert 84 Punkte)

Kohärenzsinn und Alter

Mit zunehmendem Lebensalter scheint in der Kontrollgruppe der Kohärenzsinn anzusteigen; in der Enzephalitisgruppe hingegen läßt sich diese Beobachtung nicht reproduzieren. Der Vergleich zwischen einzelnen Altersgruppen in Patienten- und Kontrollgruppe erbringt allerdings keinen signifikanten Unterschied (Tab.4-31).

Tab.4-31: Kohärenzsinn in Abhängigkeit vom Alter bei Kontrollgruppe und Enzephalitisgruppe

Altersbereich	Quartile	n	Mittelwert	SD	Signifikanz
Enzephalitisgruppe	1. Quartile	10	57,6	10,3	0,569
	2.-3. Quartile	32	59,4	12,6	
	4. Quartile	9	63,1	7,8	
Kontrollgruppe	1. Quartile	11	59,9	6,8	0,016*
	2.-3. Quartile	35	62,7	8,0	
	4. Quartile	11	69,5	8,3	

* signifikanter Unterschied der 17-24Jährigen und der 25-59Jährigen von den ältesten Kontrollpersonen

Kohärenzsinn und Behinderung

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman erbrachte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen SOC-Wert und dem globalen Outcome (gut/schlecht), dem Barthel-Index, der Mobilität und der Selbständigkeit (Angewiesensein auf Hilfe). Jedoch zeigte sich, daß eine postenzephalitische Epilepsie offenbar einen deutlich negativen Einfluß auf den Kohärenzsinn hat (Abb. 4-49): Dieser ist bei Epilepsiepatienten signifikant geringer ausgeprägt ($p < 0,01$).

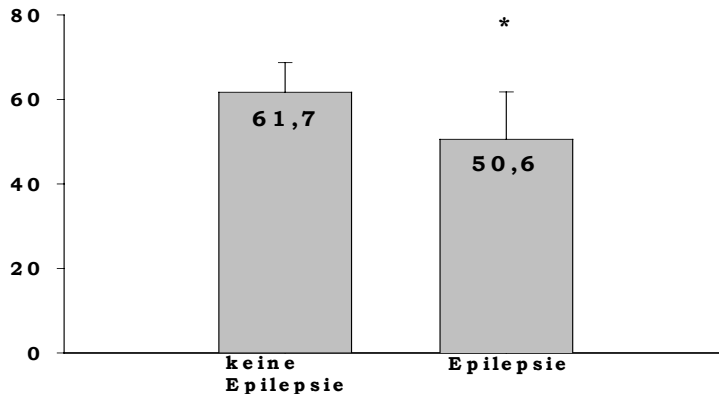


Abb. 4-49: Kohärenzsinn (mittlerer Summenscore SOC) bei Enzephalitispatienten mit (n=9) und ohne Epilepsie (n=42)

Kohärenzsinn und soziale Faktoren

Weder in der Enzephalitis- noch in der Kontrollgruppe hatten das Einkommen oder der Bildungsstand einen nachweisbaren Einfluß auf den SOC. Jedoch war der Kohärenzsinn bei alleinstehenden Enzephalitispatienten signifikant geringer ausgeprägt als bei Patienten, die in einer festen Partnerschaft (Ehe oder nicht-eheliche Lebensgemeinschaft) lebten ($p < 0,05$), wohingegen dies in der Kontrollgruppe ohne Einfluß auf den Kohärenzsinn blieb (Abb. 4-50).

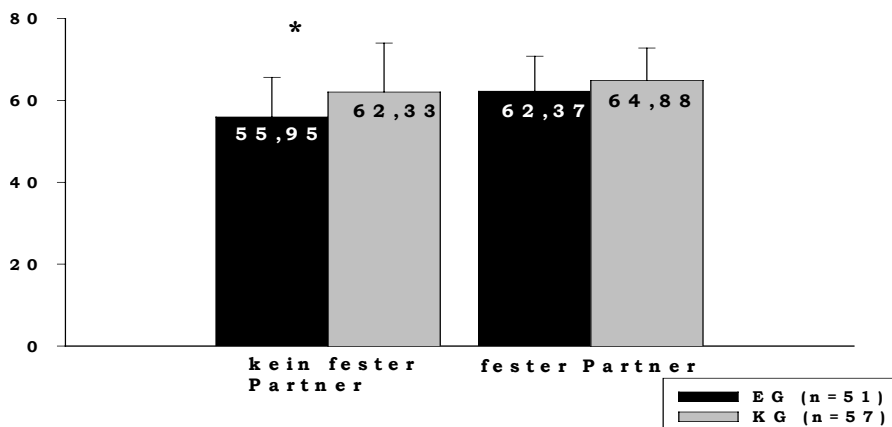


Abb.4-50: Kohärenzsinn bei Enzephalitispatienten und Kontrollpersonen mit und ohne feste Partnerschaft (Mittelwerte für Summenscore SOC, max. erreichbarer Wert 84 Punkte)

Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen

Enzephalitispatienten und Kontrollpersonen unterschieden sich hier deutlich: Die Enzephalitisgruppe erzielte im Mittel signifikant geringere Punktwerte für das Selbstkonzept eigener Fähigkeiten (SK) ($p < 0,01$), aber höhere Punktwerte für die sozial bedingte Externalität (P) ($p < 0,05$) als die Kontrollgruppe (Abb. 4-51). Das heißt also, daß die Enzephalitispatienten in stärkerem Maße überzeugt sind, daß ihr Schicksal von anderen bestimmt wird und deutlich weniger an ihre eigene Fähigkeit, ihr Leben in die Hand zu nehmen, glauben.

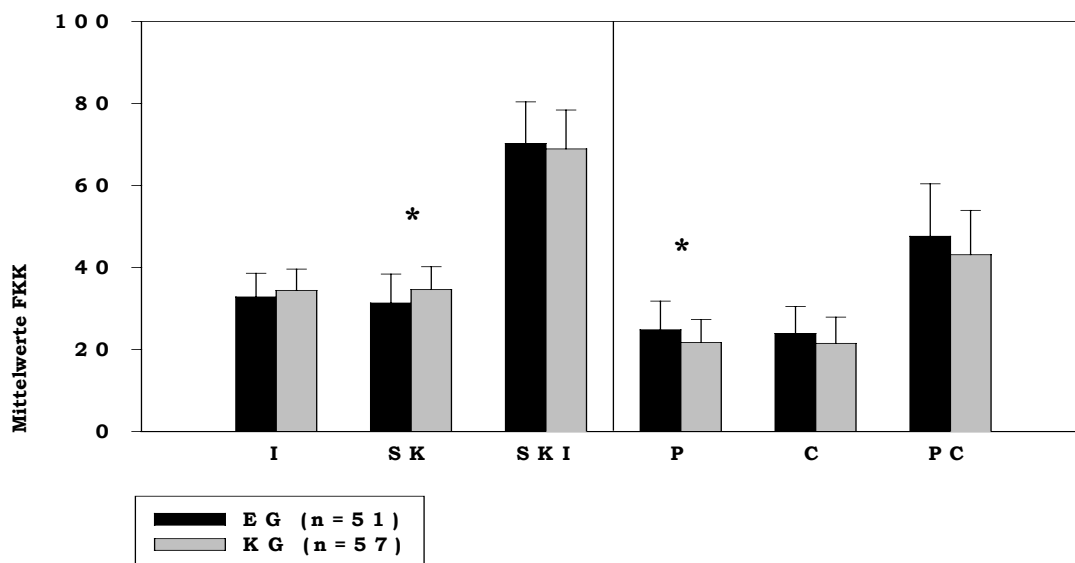


Abb. 4-51: Mittelwerte der Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen der Enzephalitisgruppe (EG) und der Kontrollgruppe (KG)

links: Die Subskalen „Internalität (I)“ und „Selbstkonzept eigener Fähigkeiten (SK)“ ergeben zusammen den Wert der Sekundärskala SKI (generalisierte Selbstwirksamkeitsüberzeugung, also der Glaube einer Person, ihr Leben selbst in der Hand zu haben).

rechts: Die Subskalen „Sozial bedingte Externalität (P, powerful others orientation)“ und „fatalistische Externalität (C, chance control orientation)“ ergeben zusammen den Wert der Sekundärskala PC (externale Kontrollüberzeugung, also der Glaube einer Person, ihr Leben sei im Wesentlichen dem Einfluß anderer Menschen und des Schicksals unterworfen).

Einfluß von Alter und Geschlecht auf Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen

In der Kontrollgruppe nimmt das Selbstkonzept eigener Fähigkeiten (SK) mit dem Alter zu; in der Enzephalitisgruppe ist dieser Zuwachs nicht zu beobachten. Signifikante Geschlechtsunterschiede bestehen weder innerhalb der Kontroll- noch der Enzephalitisgruppe.

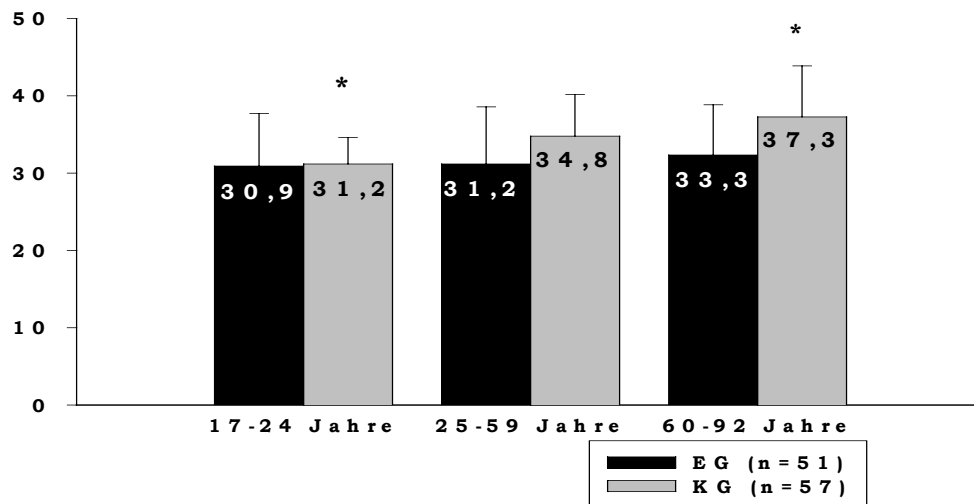


Abb. 4-52: Selbstkonzept eigener Fähigkeiten in Abhängigkeit vom Alter
(Mittlerer Summenscore des SK in der ersten, zweiten bis dritten und vierten Altersquartile bei Enzephalitispatienten und Kontrollpersonen)

Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen und Behinderung

Zwischen dem Ausmaß der Behinderung und Kompetenzüberzeugungen finden sich - anders als beim Kohärenzsinn - klare Zusammenhänge. Die fatalistische Externalität (C) – also der Glaube, dem Schicksal unterworfen zu sein - und das Selbstkonzept eigener Fähigkeiten (SK) sind die Skalen, in denen dies am deutlichsten wird. Als bedeutsam erwiesen sich insbesondere die Abhängigkeit von fremder Hilfe, das Vorhandensein einer Epilepsie und das globale Ausmaß der Behinderung, beurteilt nach der modifizierten Rankin Scale. Exemplarisch sei dies anhand einiger Variablen in Tabelle 4-32 zusammengefaßt.

Tab.4-32: Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen in verschiedenen Subgruppen bei Enzephalitispatienten

	Skala	n	Mittelwert	SD	p-Wert
Abhängigkeit von fremder Hilfe					
nein	C	39	23,2	6,1	0,005
gelegentlich		3	19,0	6,2	
täglich, aber damit selbständig		6	31,67	5,0	
Mobilität					
volle Mobilität	C	40	22,92	6,2	0,038
mit Einschränkungen erhalten		3	23,00	5,2	
nicht selbständig		5	30,60	6,0	
Mobilität					
volle Mobilität	SK	40	32,35	6,4	0,032
mit Einschränkungen erhalten		3	26,33	4,0	
nicht selbständig		5	25,00	8,3	
globales Outcome					
Rang 0-2 (mod. Rankin Scale)	C	43	22,93	6,1	0,009
Rang 3-5 (mod. Rankin Scale)		7	29,86	7,3	

Patienten mit einer postenzephalitischen Epilepsie hatten ein signifikant geringeres Selbstkonzept eigener Fähigkeiten (SK) als Patienten ohne Epilepsie ($p < 0,01$) und einen signifikant ausgeprägteren Glauben an die Macht des Schicksals (C) und ihrer Mitmenschen (P) über ihr Handeln ($p < 0,05$). Je schwerer die Epilepsie ist, desto deutlicher ist dieser Zusammenhang (Abb.4-53).

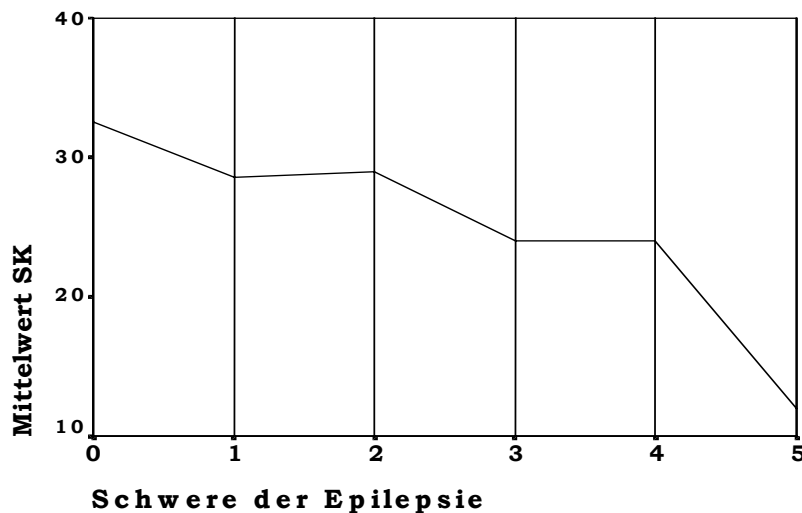


Abb. 4-53: Mittelwert des Selbstkonzeptes eigener Fähigkeiten (SK) in Abhängigkeit von Vorliegen und Schwere einer Epilepsie
Gradierung nach Janz: 0 = keine Epilepsie, 1 = anfallsfrei unter Medikamenten, ..., 7: pharmakoresistente Epilepsie mit zahlreichen beeinträchtigenden Anfällen.
Es besteht ein signifikanter Zusammenhang (Korrelationskoeffizient $r = -0,378^{}$ zwischen SK und Schwere der Epilepsie)**

Einfluß psychosozialer Faktoren

Deutlich unterscheiden sich Enzephalitis- und Kontrollgruppe, was das Wohnen alleine oder zu mehreren betrifft. Während alleinlebende Kontrollpersonen mit einem durchschnittlichen Punktwert von $70,63 \pm 8,3$ eher im oberen Bereich liegende Werte für die generalisierte Internalität (SKI) haben, erreichen allein lebende Enzephalitispatienten lediglich einen mittleren Punktwert von $54,0 \pm 5,2$ ($p < 0,001$), haben also deutlich weniger Selbstvertrauen. Vice versa beträgt der Mittelwert für Externalität (PC) bei alleinlebenden Enzephalitispatienten $57,5 \pm 10,9$, bei alleinlebenden Kontrollpersonen nur $41,0 \pm 9,1$ ($p < 0,001$). Auch innerhalb der Enzephalitisgruppe zeigen Alleinstehende ein deutlich ungünstigeres Profil ihrer Selbsteinschätzung. Ferner ist ein niedrigeres Ausbildungsniveau mit einer vermehrten Externalität assoziiert (Tab.4-33).

Tab. 4-33: Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen in Abhängigkeit von Bildungsgrad und Wohnsituation bei Enzephalitispatienten

	Skala	n	Mittelwert	SD	p-Wert
Ausbildung					
8 Klassen	PC	11	56,09	14,6	0,038
10 Klassen		23	44,65	10,3	
13 Klassen		16	45,87	12,9	
Ein-oder Mehrpersonenhaushalt					
Patient lebt allein	SKI	6	54,00	5,2	0,004
Patient lebt nicht allein		43	66,37	9,9	
Ein-oder Mehrpersonenhaushalt					
Patient lebt allein	PC	6	57,50	10,9	0,043
Patient lebt nicht allein		43	46,21	12,6	

Und schließlich zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Partnerschaftsproblemen und/oder sexuellen Funktionsstörungen und einem nur schwach ausgeprägten Selbstkonzept eigener Fähigkeiten (Tab. 4-34)

Tab. 4-34: Selbstkonzept eigener Fähigkeiten in Zusammenhang mit Partnerschaftsproblemen und sexuellen Funktionsstörungen

	Skala	n	Mittelwert	SD	p-Wert
Partnerschaftsprobleme					
keine	SK	32	32,37	6,7	0,032
ja, aber zu bewältigen		3	30,00	5,2	
deshalb Trennung		3	21,33	8,1	
Sexualleben					
unverändert	SK	30	32,97	6,7	0,036
weniger aktiv		3	26,33	4,0	
weniger aktiv, deshalb betrübt		2	31,50	2,1	
inaktiv, deshalb betrübt		4	31,25	7,6	
inaktiv, desinteressiert		2	18,00	8,5	

Subjektive Wahrnehmung sozialer Unterstützung (F-SozU)

Kontroll- und Enzephalitisgruppe unterschieden sich nicht bezüglich des subjektiv erlebten Ausmaßes an sozialer Unterstützung. Der Mittelwert des Patientenkollektivs ist mit 96,1 (SD 13,9; Median 100) marginal niedriger als bei der Kontrollgruppe (98,1; SD 10,3; Median 102).

Perzeption sozialer Unterstützung und Geschlecht

Innerhalb der Enzephalitisgruppe nehmen Männer tendenziell etwas mehr soziale Unterstützung wahr als Frauen. In der Kontrollgruppe hingegen empfanden Frauen ihre soziale Eingebundenheit signifikant deutlicher als Männer ($p < 0,05$). Ein Vergleich nur der Frauen beider Gruppen zeigt, daß die Enzephalitispatientinnen das Ausmaß an Unterstützung durch andere merklich geringer einschätzen als gesunde Frauen ($p < 0,01$).

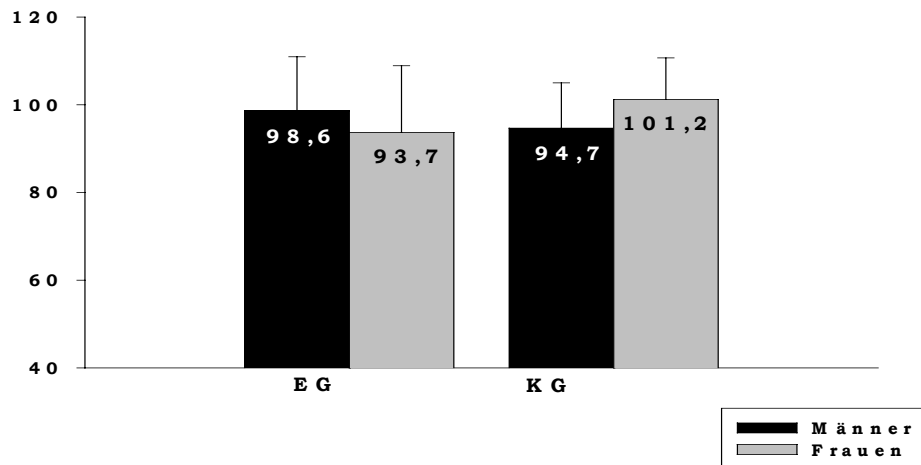


Abb. 4-54: Subjektiv wahrgenommenes Ausmaß sozialer Unterstützung bei männlichen und weiblichen Enzephalitispatienten und Kontrollpersonen (Summenscore des F-SozU)

Perzeption sozialer Unterstützung und Behinderung

Etwaige Behinderungen und funktionelle Einschränkungen ließen keinen Einfluß erkennen. Eine Ausnahme bildete wiederum das Vorhandensein einer Epilepsie; die betroffenen Patienten antizipierten deutlich weniger Unterstützung aus ihrem Umfeld ($p < 0,05$). Teilt man die Patienten entsprechend ihrem Summenscore im F-SozU in Quartilen ein, so sieht man, daß nicht ein einziger Epilepsie-Kranker in der Gruppe derjenigen mit subjektiv besonders deutlich erlebter sozialer Unterstützung (105-110 Punkte) ist (Abb.4-55).

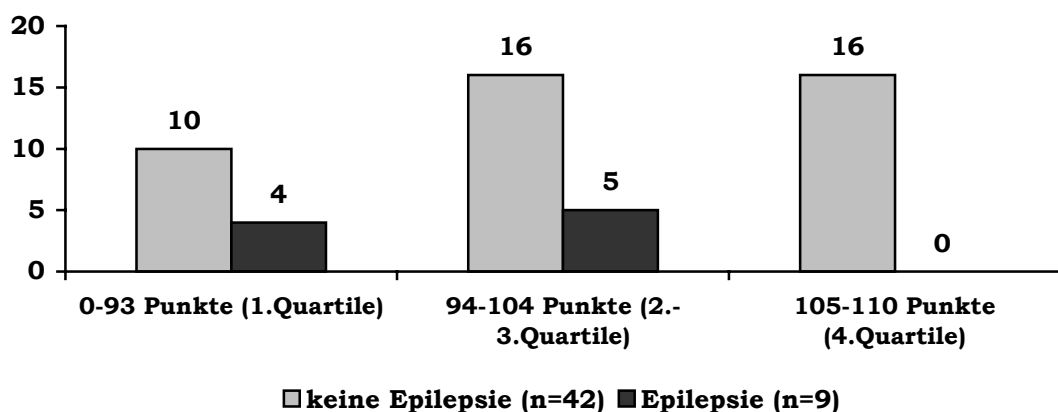


Abb. 4-55: Wahrnehmung sozialer Unterstützung in drei Kategorien bei Enzephalitispatienten mit und ohne Epilepsie (Summenscores des F-SozU)

Depressivität

Enzephalitispatienten erreichten im Summenscore des Beck-Depressions-Inventars (BDI) im Mittel zwar höhere Werte (7,7 Punkte; SD 7,4; Median 4) als die Kontrollpersonen (Mittelwert 4,9 Punkte, SD 4,2; Median 4); der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Daß jedoch eine höhere Streubreite hin zu ausgeprägter Depressivität in der Enzephalitisgruppe besteht, zeigt Abb. 4-56.

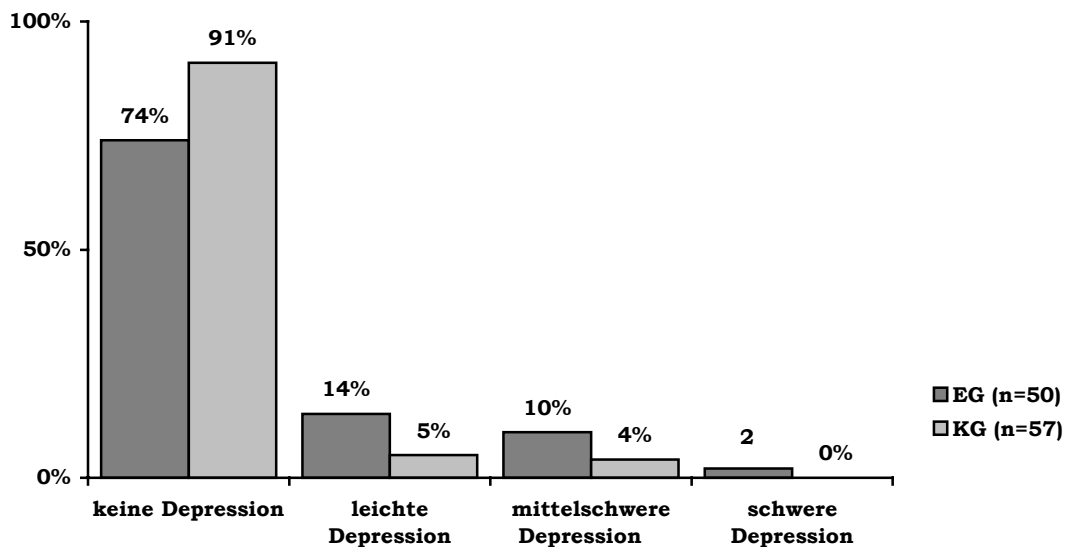


Abb.4-56: Prozentuale Häufigkeit von Depressivität in der Enzephalitisgruppe (EG) und der Kontrollgruppe (KG)
keine Depression: ≤ 10 Punkte, leichte Depression: 11-17 Punkte, mittelschwere Depression: 18-23 Punkte, schwere Depression ≥ 24 Punkte im BDI

Depressivität und Geschlecht

Frauen mit durchgemachter Enzephalitis sind höchst signifikant depressiver als Männer der Patientengruppe ($p \leq 0,001$) und auch deutlich depressiver als weibliche Kontrollpersonen ($p < 0,01$). Hingegen sind die gesunden Frauen - wenn auch nicht signifikant – weniger depressiv als die gesunden Männer. Zwischen männlichen Enzephalitispatienten und Kontrollpersonen findet sich kein bedeutsamer Unterschied (Abb. 4-57).

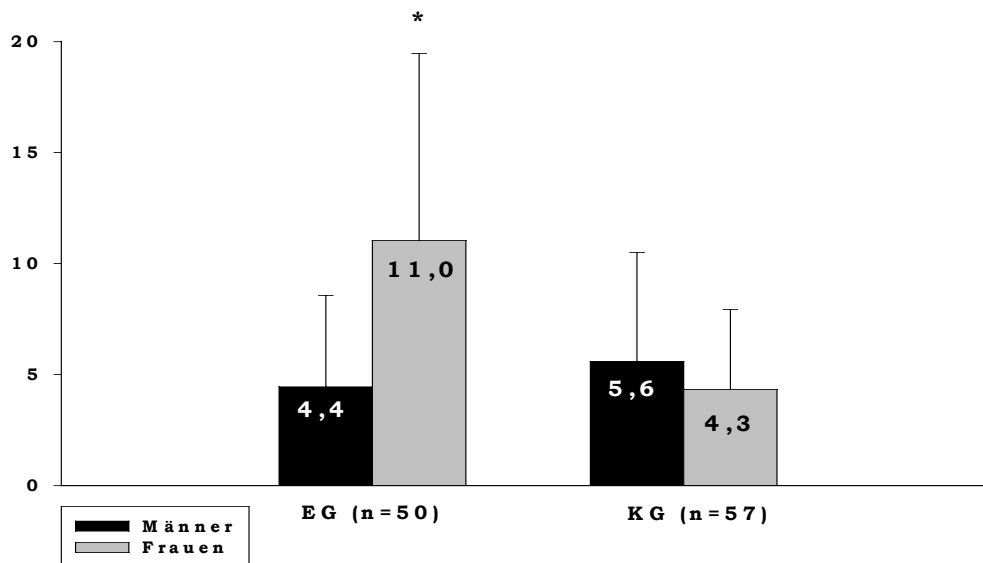


Abb. 4-57: Depressivität (Mittelwerte des BDI-Summscores) bei Enzephalitispatienten und Kontrollpersonen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Depressivität und Behinderung

Patienten mit schlechtem outcome (Rang 3-5 der modifizierten Rankin Scale) sind signifikant depressiver als Patienten mit gutem outcome (mittlerer BDI-Summscore 13,3 vs. 6,8; $p < 0,05$). Auch eine postenzephalitische Epilepsie ist mit signifikant stärkerer Depressivität vergesellschaftet ($p < 0,05$).

Depressivität und soziale Faktoren

Patienten, die durch die Enzephalitis Probleme in ihrer Partnerschaft bekommen haben, sind signifikant depressiver, besonders, wenn daraus eine Trennung resultierte ($p < 0,05$). Eine aufgehobene Berufstätigkeit durch Arbeitsunfähigkeit ist ein weiterer Faktor, der mit einem höheren Punktwert im BDI einhergeht ($p < 0,01$). Eine krankheitsbedingte Reduktion der Berufstätigkeit auf Teilzeit- oder stundenweise Arbeit hingegen beeinflusst die Depressivität nicht wesentlich.

Persönliche Reifung nach Belastung

Bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 30 (die Erkrankung hat subjektiv sehr stark zur persönlichen Reifung beigetragen) reichen die Punktwerte der Patienten von 0-29; der Mittelwert beträgt 11,5 (Median 11; SD 7,0). Männer und Frauen unterscheiden sich hier nicht.

Ein entscheidender Faktor scheint der zeitliche Abstand zur akuten Erkrankung zu sein. Die Latenz zwischen akuter Erkrankung und Nachuntersuchung wurde anhand der Quartilen in drei Gruppen aufgeteilt:

Latenz in Monaten	n	Quartile	Mittelwert
0-12 Monate	13	1. Quartile	15,85 (SD 6,1)
13-59 Monate	26	2.-3. Quartile	9,92 (SD 7,3)
60-93 Monate	12	4. Quartile	10,33 (SD 5,3)

Diejenigen Patienten, deren Enzephalitis maximal ein Jahr zurückliegt, glauben sehr viel mehr, daß die Krankheit zu ihrer persönlichen Reifung beigetragen hat (p jeweils < 0,05 im Vergleich zu den anderen Gruppen). Mit längerem Abstand zur Erkrankung scheint dieser starke Eindruck deutlich zu verblassen.

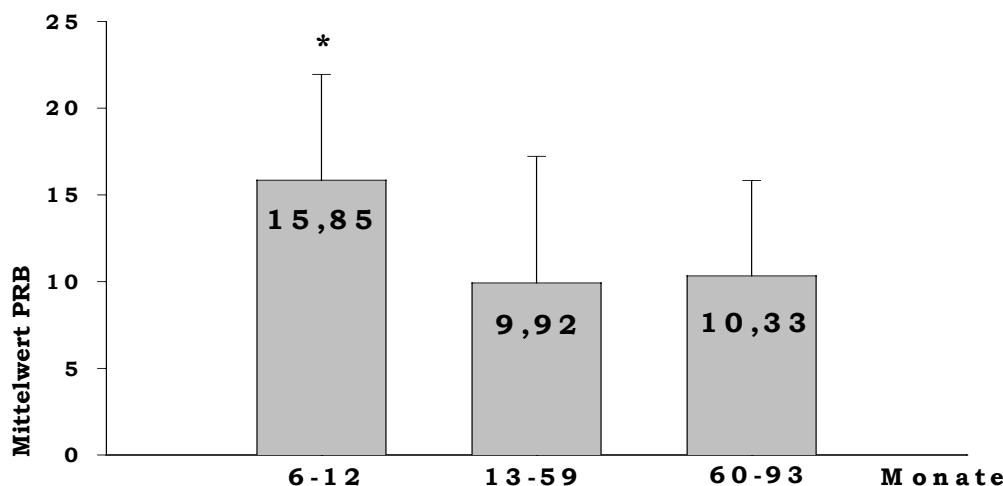


Abb. 4-58: Zeitlicher Abstand zur Enzephalitis und subjektiv erlebte krankheitsbedingte persönliche Reifung

Interessanterweise scheint ansonsten weder das Ausmaß an Residuen noch die Schwere des akuten Krankheitsbildes einen Einfluß auf das Gefühl, an der Krankheit gewachsen zu sein, zu haben. So ergab sich kein Unterschied zwischen Patienten mit gutem und mit schlechtem Outcome, mit oder ohne Behandlung auf der Intensivstation, mit oder ohne schwere Bewußtseinstörung (soporös/komatös versus maximal somnolent; Psychose versus keine Psychose). Eine Ausnahme bilden erneut Patienten mit postenzephalitischer Epilepsie: Sie haben höhere Werte für subjektiv erlebte persönliche Reifung als Patienten ohne Epilepsie (Mittelwert PRB 16,1 vs. 10,6; $p < 0,05$).

Korrelation der Merkmale untereinander

Der Kohärenzsinn weist besonders deutliche Korrelationen zu den Ergebnissen anderer Fragebögen auf, ausgenommen den zur persönlichen Reifung. „Negative“ Scores wie das Beck-Depressions-Inventar und die Sekundärskala „Externalität“ (external orientierte Kontrollüberzeugungen) des Fragebogens zu Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen (FKK) korrelieren erwartungsgemäß negativ mit „positiv“ besetzten Skalen, also dem Kohärenzsinn und dem Selbstkonzept eigener Fähigkeiten aus dem FKK. Die Ergebnisse des PRB-Fragebogens zeigen wenig Zusammenhänge mit denen der anderen Fragebögen. Es besteht hier allerdings eine geringe, negative Korrelation zur antizipierten sozialen Unterstützung: Das Empfinden, durch die Erkrankung gereift zu sein, scheint bei subjektiv geringer erlebter sozialer Unterstützung intensiver zu sein (Tab. 4-35).

Tab. 4-35: Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) der erzielten Scores der verschiedenen Fragebögen untereinander

	SOC	F-SozU	SKI	PC	BDI	PRB
Kohärenzsinn (Summenscore SOC)	1,0					
Soziale Unterstützung (Summenscore F-SozU)	0,41**	1,0				
Internalität (Summenscore SKI)	0,64***	0,39**	1,0			
Externalität (Summenscore PC)	- 0,54**	0,13	- 0,67***	1,0		
Depressivität (Summenscore BDI)	- 0,45**	- 0,32*	- 0,42**	0,25	1,0	
Persönliche Reifung (Summenscore PRB)	- 0,06	- 0,33*	- 0,14	0,13	0,02	1,0

Signifikanzniveau: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

5. Diskussion

Erregerspektrum

Während in der Literatur zu Enzephalitiden im Erwachsenenalter (16, 25, 50, 58, 61, 80, 93, 165, 172, 183) HSV-1 mit durchschnittlich 18,9 % mit Abstand der am häufigsten genannte Erreger ist, war HSV-1 in dieser Studie nur in 5,4 % der Fälle nachweisbar. Diese scheinbare Diskrepanz löst sich aber auf, wenn man bedenkt, daß nach unseren Kriterien die Diagnose nur bei positivem Genom-Nachweis im Liquor oder einem spezifischen Antikörper-Index $> 2,0$ als gesichert galt. Rechnet man jene Patienten hinzu, in deren Entlassungsbericht der Verdacht auf eine HSE geäußert wurde (11,7 %), so nähern sich unsere Zahlen stark denen anderer Fallserien an, deren Goldstandard oft nicht genannt wird oder auf anderen, weniger sicheren Methoden basierte. Anzunehmen ist, daß ein beträchtlicher Teil unserer Verdachtsfälle bzw. jener in der Literatur als sicher dargestellten Herpes-Enzephalitiden tatsächlich anderer Genese war. Hier sei auf die bahnbrechende Arbeit von Whitley und Mitarbeitern (199) verwiesen, die zeigen konnten, daß von 202 unter dem Verdacht auf eine HSE hirnbioptierten Patienten nur 113 (56 %) eindeutig eine solche hatten (belegt durch Virusanzucht aus dem Biopsat).

In unserem Kollektiv war der häufigste sicher nachweisbare Erreger Varizella-zoster-Virus mit 7,3 %; hier decken sich unsere Zahlen mit jenen anderer Autoren (kumuliert 7,8 %). Andere Viren waren mit einer Frequenz von 9,1 % nachweisbar (Literatur 12,2 %); Verdacht auf ein bestimmtes Virus (außer HSV-1) bestand in 5,5 % der Fälle. Der Anteil ätiologisch unklarer Fälle bzw. ungesicherter Verdachtsdiagnosen (außer HSE-Verdacht) liegt mit zusammengekommen 60,3 % in einem ähnlichen Bereich wie in früher publizierten Studien (Abb.5-1).

Immerhin 4,5 % unserer Patienten hatten eine gesicherte (2 Fälle) bzw. höchstwahrscheinliche (3 Fälle) Mycoplasmen-Enzephalitis. Dies erscheint hervorhebenswert, weil es sich dabei um eine antibiotisch gut behandelbare Krankheit handelt, nach der aufgrund der weitverbreiteten, unkritischen Gleichsetzung des Begriffes „Enzephalitis“ mit „Viruskrankheit“ möglicherweise zu selten gefahndet wird. Erst jüngst wurde eine Serie von 13 Patienten mit gesicherter Mycoplasmen-Infektion des ZNS (Genomnachweis im Liquor, in

neun Fällen zusätzlich kultureller Nachweis) publiziert, die innerhalb von 3½ Jahren in einer einzigen Klinik gesehen wurden (175).

Auch eine isolierte Tuberkulose des ZNS manifestierte sich als fieberhafte Enzephalitis mit symptomatischer Psychose, eine Konstellation, die kasuistisch immer wieder berichtet wird (32, 56, 91, 101).

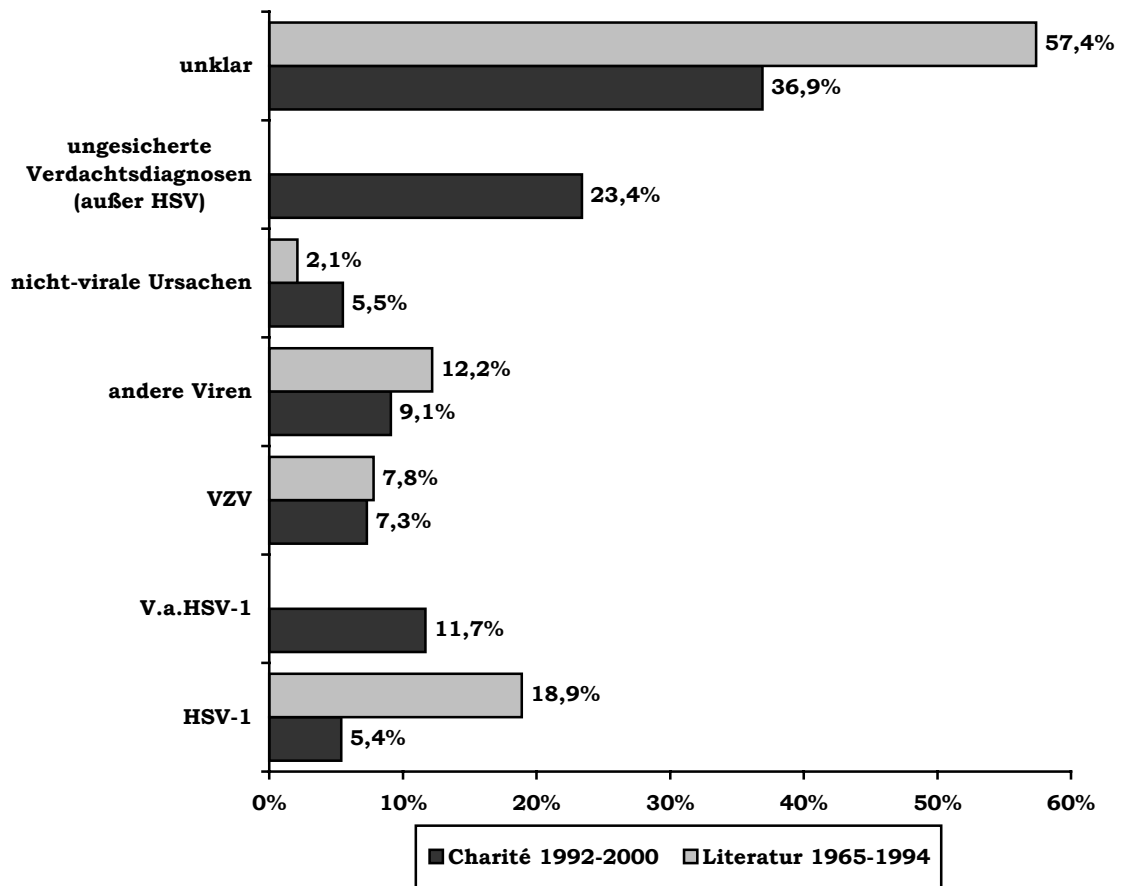


Abb. 5-1: Ursache akuter Enzephalitiden im Erwachsenenalter bei 111 Charité-Patienten und bei 907 Fällen aus der Literatur

Nicht-infektiöse Ursachen und Fehleinschätzungen

In zwei Fällen (1,8 %) manifestierten sich systemische und chronisch-progredient verlaufende Autoimmun-Erkrankungen unter dem Bild einer akut beginnenden Enzephalitis: ein bis dahin nicht diagnostiziertes Sjögren-Syndrom sowie eine paraneoplastische Enzephalomyelitis mit zu Erkrankungsbeginn noch okkultem Malignom und fehlendem Nachweis paraneoplastischer Antikörper. Der zweite Verdacht auf eine paraneoplastische – limbische – Enzephalitis, der aufgrund der Symptomtrias Amnesie/Pleozytose/bilaterale temporomediale Läsionen (48) wohlbegründet gestellt wurde, wurde vom Verlauf widerlegt; die Ätiologie blieb unklar.

Eine mit multiplen Marklagerläsionen einhergehende entzündliche ZNS-Erkrankung wurde aufgrund des Nachweises von EBV-Genom im Liquor und der serologischen Konstellation einer akuten EBV-Infektion als virale Enzephalitis eingeordnet; später entwickelte der Patient eine klinisch sichere MS. Zwar weisen mehrere epidemiologische Studien darauf hin, daß die Seroprävalenz von Anti-EBV-Antikörpern bei MS-Patienten mit 100 % deutlich höher ist als in der gesunden Durchschnittspopulation (7, 123, 195), und eine infektiöse Mononukleose in der Vorgeschichte soll mit einem 5,5fach höheren Risiko, eine MS zu entwickeln, einhergehen (110), weshalb eine kausale Rolle von EBV in der Pathogenese der MS vermutet wird (120). Andererseits wurde EBV-Genom in den Gehirnen Verstorbener nur bei 27 % der MS-Fälle, aber bei 38 % der Kontrollfälle gefunden (158); und in einer Untersuchung von 115 Liquores von MS-Patienten war EBV-Genom in keinem Fall nachweisbar (111). Die Entwicklung einer MS im Anschluß an eine primäre EBV-Infektion mit neurologischen Komplikationen ist in der Literatur nur für vier Patienten einer Fallserie beschrieben (23). Ob bei unserem Patienten die EBV-Infektion des ZNS eine MS getriggert hat oder ob der erste MS-Schub eine EBV-Reaktivierung bewirkt hat, muß daher offen bleiben.

Der zweite Fall, in dem eine vermutete Infektionskrankheit sich retrospektiv als erster MS-Schub entpuppte, ist einfacher zu erklären: Hier wurde bei fehlendem Nachweis einer spezifischen intrathekalen Antikörper-Synthese lediglich aufgrund eines positiven Anti-Borrelia-IgG-Westernblots im Serum eine Neuroborreliose vermutet. Da die Seroprävalenz der gesunden Normalbevölkerung aber bei ca. 10 % liegt (147), war die Annahme dieser Diagnose von vornherein fragwürdig.

Bei weiteren elf Patienten wurde die Erstmanifestation einer MS differentialdiagnostisch erwogen. Leider konnte nur für fünf der Verlauf ermittelt werden (nach 32-95, im Mittel 51 Monaten), davon bestätigte sich in vier Fällen (80 %) dieser Verdacht. Dies entspricht den Ergebnissen einer weitaus größeren prospektiven Studie, in der von 163 Patienten mit möglicher Erstmanifestation einer MS (bei mindestens drei demyelinisierenden Läsionen im cMRT) in einem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 42 Monaten 83 % eine klinisch sichere MS entwickelten (2). Andererseits bleibt festzuhalten, daß eben nicht jede akute entzündliche ZNS-Erkrankung, die mit Marklagerläsionen und oligoklonalen

IgG-Banden im Liquor einhergeht, zwangsläufig innerhalb der folgenden Jahre in eine MS münden muß.

Wertigkeit von Liquorbefunden und Elektroenzephalographie

Die Untersuchung des Liquors ist mit Sicherheit die sensitivste Methode zum Nachweis einer akuten entzündlichen ZNS-Erkrankung: 84 % unserer Patienten hatten bereits im ersten untersuchten Liquor eine Pleozytose; und nur 2,7 % wiesen auch in Kontrolluntersuchungen einen in allen Parametern unauffälligen Befund auf. Andererseits ist hervorzuheben, daß eine normale Zellzahl eine akute Enzephalitis nicht ausschließt. Dies entspricht der Erfahrung aus vielen anderen Studien (25, 58, 85, 117, 173).

Das EEG zeigte mit 86 % pathologischer Befunde eine ähnlich hohe Sensitivität wie sie in der Literatur berichtet wird (25, 58, 173); auch korrespondiert die Schwere einer Allgemeinveränderung gut mit der klinischen Schwere der Bewußtseinstörung; der Beitrag zur Artdiagnose ist freilich gering.

Sensitivität der cranialen Magnetresonanztomographie

Die cMRT ergab bei 52 % unserer Patienten pathologische Befunde; ihre Sensitivität war in dieser Studie mehr als doppelt so hoch wie die der Computertomographie und auch höher als die der Computertomographie in historischen Fallserien (ca. 30-39 %) (16, 160, 173), aber deutlich geringer als bei einer funktionell orientierten Methode wie der Elektroenzephalographie. Der fehlende Nachweis struktureller Läsionen war keineswegs mit einem weniger schweren Krankheitsbild gleichzusetzen; und bei weitem nicht jedes fokale Defizit hatte ein morphologisch nachweisbares Korrelat. Eine weitere Verbesserung der Sensitivität des MRT darf aber erwartet werden: So zeigten einige unserer Patienten, bei denen außer T1- und T2-gewichteten spin-echo Sequenzen auch die als besonders sensitiv für entzündliche Prozesse geltende TIRM-Sequenz (51, 125) angewandt wurde, nur in dieser sicher zu diagnostizierende Befunde. Andere Autoren berichten ebenfalls von einer Erhöhung der Ausbeute pathologischer Befunde bei Enzephalitiden mit der TIRM- bzw. FLAIR-Sequenz (186). Auch andere Methoden können möglicherweise, insbesondere in der Frühdiagnostik, zu einer weiteren Optimierung der MRT-Diagnostik beitragen: So fanden Tsuchiya und Mitarbeiter eine Überlegenheit der diffusionsgewichteten Bildgebung im

Nachweis pathologischer Veränderungen gegenüber T2-gewichteten Sequenzen in neun von 13 Fällen akuter Enzephalitiden (187).

Letalität

Die Letalität war in unserem Krankengut mit 1,8 % erfreulich gering. Auch wenn man jene acht Fälle, die sich im Verlauf als chronische entzündliche Erkrankungen entpuppten (MS, Sjögren-Syndrom, paraneoplastisches Syndrom) vom Gesamtkollektiv (111 Patienten) abzieht, bleibt sie für monophasische akute Enzephalitiden unter 2 %, was zu einem gewissen Teil sicher auch der konsequenten Behandlung schwer kranker Patienten auf der neurologischen Intensivstation zuzuschreiben ist, welche in jedem dritten Fall erfolgte. Auch die einzigen zwei Todesfälle – beide bei HSE - wären möglicherweise vermeidbar gewesen, da beiden ärztliche Behandlungsfehler vorangingen. So aber starben ein Drittel aller Patienten mit gesicherter Herpes-Enzephalitis! Dies deckt sich mit der durch mehrere Studien belegten Erfahrung, daß die Prognose der Aciclovir-behandelten HSE entscheidend von einem frühzeitigen Therapiebeginn bestimmt wird (113, 174, 200).

Langzeitmorbidity und Prognose enzephalitischer Syndrome

Die katamnestiche Untersuchung von 73 Patienten mit im Mittel ca. drei Jahre zurückliegender akuter Enzephalitis ergab bei 86 % der Patienten einen günstigen Verlauf mit vollständiger oder weitgehender funktioneller Erholung und erhaltener Selbständigkeit. Bei den ungünstig verlaufenden Fällen dominierten kognitive Behinderungen, hochgradige körperliche Behinderungen blieben nur bei 4 % zurück. Diese Ergebnisse befinden sich in Übereinstimmung mit den wenigen vorliegenden follow-up-Studien, in denen bei ca. 70-90 % überlebender Enzephalitispatienten ein gutes bis befriedigendes Langzeitergebnis beschrieben wird und in denen – soweit angegeben – kognitive Defizite ebenfalls die Hauptursache bleibender Morbidity darstellen (16, 25, 63, 160, 165).

In der neuropsychologischen Testung, die bei einer Subgruppe von 55 überwiegend weniger schwer behinderten Patienten durchgeführt wurde, unterschieden sich die Enzephalitispatienten als Kollektiv in den meisten Testergebnissen nicht signifikant von einer alters-, geschlechts- und bildungsgematchten Kontrollgruppe, nur die Konzentrationsfähigkeit (gemessen mit dem d2-Test) und das figurale Gedächtnis (gemessen mit dem Spätabruf der

Rey-Osterrieth Complex Figure) lagen unter dem Niveau gesunder Personen. Auch die Latenzen der akustisch-ereigniskorrelierten Potentiale, die als elektrophysiologisches Korrelat zerebraler Informationsverarbeitung gelten, unterschieden sich nicht zwischen den beiden Kollektiven. Diese Ergebnisse differieren deutlich von denen der einzigen publizierten Studie zum neuropsychologischen Outcome von Enzephalitispatienten (61), in der 54 % aller Patienten mit nicht-herpetischen Enzephalitiden kognitive Defizite aufwiesen. Freilich wurden jene Patienten nur einen Monat nach akuter Enzephalitis untersucht, die unseren im Mittel 37 Monate danach. In einer anderen Studie fand Hokkanen nach ebenfalls durchschnittlich 37 Monaten bei acht von zwölf initial deutlich kognitiv beeinträchtigten Patienten eine Besserung (63). Die Frage, wie lange nach einer Enzephalitis noch mit einer weiteren Besserung gerechnet werden darf, ist nicht ganz klar zu beantworten. Zwar fanden wir keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Testergebnissen von Patienten mit weniger als ein Jahr bzw. mehr als 4 ½ Jahre zurückliegender Enzephalitis. Es wäre aber fatal, wenn aufgrund dieser, anhand vergleichsweise kleiner Fallzahlen berechneten Daten der Schluß gezogen würde, spätestens zwölf Monate nach einer durchgemachten Enzephalitis sei jedwedes Erholungspotential ausgeschöpft! So berichteten im Interview fünf (akut schwer erkrankte) der 17 neuropsychologisch getesteten Patienten, bei denen die Enzephalitis mehr als 4 ½ Jahre zurücklag, von einem Erholungszeitraum, der sich über eineinhalb bis drei Jahren erstreckt hatte; erst danach erlebten sie keine weitere Besserung mehr.

Ältere Patienten unterschieden sich zwar in mehreren Testergebnissen von jüngeren Patienten; zu einem größeren Teil schien dies aber ein physiologischer Alterseffekt (54, 148) zu sein. Nur in wenigen Subtests unterschieden ältere Patienten sich auch von älteren Kontrollpersonen. Alltagsrelevant dürften diese Defizite nicht sein, denn bezüglich des globalen Outcomes konnte definitiv nicht festgestellt werden, daß ein höheres Lebensalter eine ungünstigere Prognose bedingt. Dies ist hervorzuheben, weil einzelne Studien (160, 172) Assoziationen zwischen höherem Alter und schlechterer Prognose erwähnen. Aus unserer Sicht ergibt sich aber keinerlei Anlaß für therapeutischen Nihilismus gegenüber älteren Enzephalitispatienten.

Den deutlichsten negativen Einfluß auf neuropsychologische Testergebnisse hatte eine postenzephalitische Epilepsie. Zwar mag diskutiert werden, ob dies im Einzelfall auch dem

bekannten negativ psychotropen Effekt vieler Antikonvulsiva zugeschrieben werden kann. Wir fanden aber eine derartige Fülle ungünstigerer Befunde bei Epilepsie-Kranken, daß dies kaum allein unerwünschten Medikamentenwirkungen angelastet werden kann.

22 % unserer Patienten behielten als Residuum eine postenzephalitische Epilepsie. Hokkannen und Launes (63) berichten über vier Fälle therapierefraktärer Epilepsie in ihrer Gruppe von zwölf kognitiv beeinträchtigten Enzephalitispatienten. In einer Verlaufsuntersuchung von 42 Patienten mit Herpes-simplex-Enzephalitis fand sich bei 24 % eine Epilepsie (113). Bemerkenswerterweise findet sich ansonsten in der gesamten, gründlich gesichteten Literatur nur noch eine einzige Arbeit mit Aussagen zur Häufigkeit postenzephalitischer Epilepsien; dabei handelt es sich um das englische Abstract einer japanischen Arbeitsgruppe, die eine postenzephalitische Epilepsie bei 23 von 60 Patienten (38 %) beschreibt (124). Diese geringe Beachtung der Epilepsien ist umso erstaunlicher, als nach unseren Ergebnissen eine postenzephalitische Epilepsie ganz entscheidend zur Langzeitmorbidity beiträgt: So hatten in dieser Studie Enzephalitispatienten mit Epilepsie signifikant häufiger erfragbare eindeutige kognitive Defizite, schnitten, wie erwähnt, in diversen neuropsychologischen Tests signifikant schlechter ab als Enzephalitispatienten ohne Epilepsie und waren deutlich häufiger depressiv. Sowohl die Häufigkeit und Schwere einer postenzephalitischen Epilepsie wie auch einer bleibenden kognitiven Beeinträchtigung standen in einem klaren Zusammenhang mit epileptischen Anfällen während der Akutphase: Patienten, die Status oder Serien epileptischer Anfälle erlitten hatten, waren eindeutig häufiger betroffen. Dem Auftreten von lediglich ein oder zwei Anfällen in der akuten Krankheitsphase kam hingegen keinerlei prognostische Bedeutung zu.

Auch waren eine symptomatische Epilepsie bzw. das *serien- oder statushafte Auftreten epileptischer Anfälle* in der Akutphase - neben ITS-Aufenthalt, was sich partiell natürlich überlappt - die einzigen Faktoren, für die sich ein signifikanter Zusammenhang mit der planimetrisch meßbaren Veränderung der ventricle-brain-ratio ergab: Alles deutet darauf hin, daß es bei diesen Patienten überproportional häufig zu einer allgemeinen Hirnatrophie kam. Methodenkritisch ist hier anzumerken, daß wir mittels des von uns bestimmten „VBR-Delta“ lediglich eine Veränderung der Großhirnfläche in einer bestimmten Schnitt-

ebene messen und somit prinzipiell nicht unterscheiden können, ob ein in der Akutphase ödematös geschwollenes Gehirn wieder ein altersgemäßes Volumen erreicht oder ein ehemals normal großes Gehirn einen über den physiologischen Alterungsprozeß hinausgehenden Volumenverlust erlitten hat. Letzteres wäre eindeutig nur dann möglich, wenn wir auf VBR-Normwerte verschiedener Altersgruppen Bezug nehmen könnten, beziehungsweise Normwerte für ein physiologisches VBR-Delta innerhalb unterschiedlicher Zeitspannen zur Verfügung hätten. Zwar gibt es eine Reihe von Studien zu Größe und Größenverlust des Gehirns über die Zeit bei gesunden Personen (18, 34, 68, 139), da sie aber methodisch anders aufgebaut waren, (beispielsweise Computertomographie, Volumetrie) können wir uns nicht unmittelbar darauf beziehen. Eigene Normwerte zu erstellen, hätte die im Rahmen dieser Studie bestehenden zeitlichen und personellen Möglichkeiten überschritten. Dennoch halten wir es für legitim, aus unseren Daten auf eine diffuse strukturelle Hirnschädigung durch häufig oder statushaft auftretende epileptische Anfälle zu schließen. Auch kommen prospektive Einzelfallbeobachtungen (114, 202), neuropathologische Studien an verstorbenen Epilepsiepatienten (35) und zahlreiche tierexperimentelle Arbeiten (30, 115, 128, Übersicht bei 197) ebenfalls zu dem Ergebnis, daß ein Status epilepticus zu einem meßbaren Neuronenverlust führt, vorzugsweise im Hippocampus, aber auch in anderen Hirnregionen.

Sehr günstige Verläufe mit Restitutio ad integrum ergaben sich für 82 % der Fälle, die unter dem oft dramatischen Bild einer produktiven *Psychose* verlaufen waren. In einigen Fallserien wird zwar erwähnt, daß 5-15 % der Enzephalitiden sich als Psychosen manifestierten; auf deren Prognose im Einzelnen wird aber nicht eingegangen (25, 50, 160, 173). Kasuistisch liegen einzelne Berichte zu psychotischen Krankheitsbildern bei tuberkulöser Enzephalitis (32, 91, 101) und katatonen Syndromen bei Borrelien-Enzephalitis im jugendlichen Lebensalter vor (126, 140), ebenfalls überwiegend mit günstiger Prognose. Auch Enzephalitiden, die sich als *nicht-psychotische akute organische Psychosynndrome ohne fokales Defizit* (und ohne Entwicklung eines Status epilepticus) äußerten, nahmen ganz überwiegend einen günstigen Verlauf.

Günstige Verläufe ergaben sich für sämtliche *Hirnstammencephalitiden*. Eine Medline-Recherche von 1980-2000 zeigt zwar 96 Treffer unter dem Suchwort „brainstem encephalitis“ an, dabei handelt es sich aber ausnahmslos um Kasuistiken (am häufigsten Bicker-

staff-Enzephalitiden und Listerien-Rhombencephalitiden); ein Vergleich mit anderen Daten kann daher nicht erfolgen.

Zerebellitiden machten nur einen sehr kleinen Teil des nachuntersuchten Kollektivs aus (drei Fälle unklarer Ätiologie), hinterließen aber bei zwei Männern von je ca. 60 Jahren eine schwere Ataxie. Im pädiatrischen Krankengut, in dem Zerebellitiden sehr viel häufiger als bei Erwachsenen sind und meist para- oder post-infektiös nach Varizellen, Masern oder Mumps auftreten, dominieren benigne Verläufe mit guter Spontanremission (82, 198). Im adulten Krankengut ist nur eine Fallserie (mit elf Patienten) beschrieben; ähnlich wie in unseren Fällen persistierten bei zwei älteren Patienten erhebliche ataktische Störungen (86).

Patienten mit *supratentoriellen fokalen Defiziten* lassen sich, im Gegensatz zu den bisher genannten enzephalitischen Krankheitsbildern, nur mit einer gewissen Forciertheit zu einem Syndrom zusammenfassen. Wirft man sie denn in einen Topf, so zeigt sich, daß fokale supratentorielle Defizite, die in Kombination mit Fieber, schwerer Vigilanzminderung und schwerer Allgemeinveränderung im EEG auftreten, eine deutlich schlechtere Prognose haben als fokale Enzephalitiden, die ohne derartigen Zeichen einer begleitenden diffusen Affektion des Gehirns auftreten. Hier bestätigt sich die Beobachtung des ungünstigen prädiktiven Charakters eines Komas aus mehreren anderen Studien (16, 25, 160, 173).

Hypothese zur Pathophysiologie enzephalitischer Syndrome

Die Analyse der enzephalitischen Symptome in ihrer Beziehung zueinander läßt, stark abstrahiert, zwei große Gruppen von Krankheitsbildern erkennen:

Auf der einen Seite stehen Enzephalitiden mit vorherrschender „Minus-Symptomatik“: Dies sind vor allem Enzephalitiden mit fokalneurologischem Defizit, die signifikant seltener mit Fieber, Bewußtseinsstörungen und epileptischen Anfällen einhergehen. Hier scheint ein umschriebener neuronaler Funktionsausfall vorzuliegen, der durch eine im weitesten Sinne *mechanische Deafferentierung* des betroffenen Areals aufgrund *lokaler* entzündlicher Prozesse hervorgerufen wird. Je nach Größe (und strategischer Bedeutung) des betroffenen Areals wird es zur funktionellen Regeneration oder zur lokalen Degeneration von Neuronen mit nachfolgender plastischer Adaptation kommen (9).

Auf der anderen Seite finden sich Enzephalitiden mit einer „Plus-Symptomatik“: Dies sind überwiegend fieberhaft verlaufende Enzephalitiden ohne fokalneurologisches Defizit, bei denen gehäuft qualitative oder quantitative Bewußtseinsstörungen auftreten sowie – im schlimmsten Falle - Serien oder Status epileptischer Anfälle, also Symptome, die nicht dem Funktionsverlust eines umschriebenen Hirnareals zugeordnet werden können, sondern die auf eine *diffuse pathologisch vermehrte Erregbarkeit neuronaler Schaltkreise* hindeuten. Vermutlich führen hier sowohl exogene wie auch sekundär freigesetzte endogene Entzündungsmediatoren zu einer fulminanten *Störung der Homöostase exzitatorischer Aminosäuren* mit vermehrter Exzitabilität bestimmter Neuronenpopulationen. Im günstigen Falle gelingt es dem Organismus, diesen Prozeß zu limitieren, der sich klinisch dann als transiente Bewußtseinsstörung mit vollständiger funktioneller Erholung äußern wird. Im weniger günstigen Falle wird es zum Funktionsausfall und eventuell auch zytotoxischen Neuronentod kommen, klinisch manifest als Koma mit unterschiedlich guter nachfolgender Erholung. Im schlimmsten Szenario führt der Überschuß exzitatorischer Mediatoren zu energiekonsumierenden repetitiven neuronalen Entladungen, aufgrund des dabei entstehenden massiven Energiedefizits kommt es zum Untergang zahlreicher Nervenzellen, die wiederum zytotoxische exzitatorische Aminosäuren freisetzen. Die aufgrund dieses Neuronenverlustes erforderliche Reorganisation von Schaltkreisen umgeht inhibitorische Interneurone, so daß es immer wieder leicht zu neuerlich schädigenden synchronen Entladungswellen kommt. Das klinische Pendant ist der schwer zu durchbrechende Status epilepticus, der einen schlecht kompensierbaren Verlust an Hirnparenchym und eine bleibende pharmakoresistente Epilepsie hinterläßt (9, 44, 197).

Es darf im Übrigen vermutet werden, daß die Entwicklung im Einzelfall nicht allein vom auslösenden Agens, sondern ebenso von der – möglicherweise genetisch prädestinierten - jeweiligen Suszeptibilität des betroffenen Individuums abhängt.

Selbstverständlich ist dies ein äußerst schematisiertes Konzept, und es bestehen zweifelsohne Mischformen von fokalen Entzündungsprozessen und diffuser Exzitotoxizität, so etwa höchstwahrscheinlich bei der Herpes-simplex-Enzephalitis. Dennoch meine ich, daß dieses Modell hilfreich sein könnte, um die unterschiedlichen Erscheinungsformen akuter Enzephalitiden mitsamt ihrem differenten Langzeitverlauf besser zu verstehen. Langfristig

könnten sich daraus auch therapeutische Strategien entwickeln lassen, die nicht mehr die Hemmung oder Eradikation eines vermutlich *am Anfang* einer Kaskade schädigender Mechanismen stehenden – häufig nicht identifizierbaren – infektiösen Agens zum Ziel haben, sondern die eine Unterbrechung des exzitotoxischen Circulus vitiosus anstreben, der die gemeinsame Endstrecke schwer verlaufender Enzephalitiden unterschiedlicher Ätiologie zu sein scheint.

Krankheitsverarbeitung (Coping)

Eines der auffälligsten Ergebnisse dieser Studie war der äußerst negative Effekt, den eine postenzephalitische Epilepsie auf das Selbstbewußtsein, die Lebenseinstellung und die Stimmung hat. Zwar zeigte sich, daß bleibende Behinderung generell mit vermehrter Depressivität und einem eher passiven und dependenten Selbstkonzept einhergeht; kein anderer Faktor aber zeigte in sämtlichen Evaluationsskalen einen derart ungünstigen Einfluß wie eine Epilepsie. Daß bei Epilepsie-Patienten eine deutlich erhöhte Depressivitätsrate, die oftmals mit der Anfallsfrequenz korreliert, besteht, und ebenso ein deutlich unterdurchschnittliches Selbstwertgefühl, wurde in etlichen Untersuchungen festgestellt; als Vergleichsgröße wurde aber meist eine gesunde Durchschnittspopulation herangezogen (59, 102, 103, 150, 188). In einer Studie, in der Epilepsiekranken mit MS-Patienten und Diabetikern verglichen wurden, fanden sich für Epilepsie und MS, also chronische neurologische Erkrankungen, deutlich unterdurchschnittliche Werte auf verschiedenen Skalen zur subjektiven Lebensqualität (55). Letzten Endes erscheint dies plausibel: Während Enzephalitispatienten ohne Epilepsie – auch bei bleibender Behinderung – *ein* schweres Lebensereignis bewältigen und gegebenenfalls als Folge mit einem *stabilen oder sich mittelfristig bessernden* Defizit leben müssen, sind Epileptiker oft einer permanenten Unsicherheit, wann und in welcher Situation möglicherweise wieder ein Anfall auftritt, ausgesetzt. In der Nachsorge von Enzephalitispatienten mit symptomatischer Epilepsie sollte diesem Aspekt Beachtung geschenkt werden. Immerhin zeigen einige Untersuchungen, daß durch eine gezielte Aufklärung über die Krankheit Depressivität und Selbstunsicherheit günstig beeinflußt werden können (59, 203).

Zwei weitere – von der organbezogenen Dysfunktion unabhängige – Variablen erwiesen sich als Faktoren, die einem erfolgreichen Coping offenbar eher entgegenstehen: Zum einen hatten alleinlebende Enzephalitispatienten ein signifikant geringeres Selbstwertgefühl

als Patienten, die in Partnerschaft oder Familie lebten, also – zumindest nach traditionellen Vorstellungen – vermehrt auf soziale Ressourcen zurückgreifen können. Speziell an Enzephalitispatienten wurde dies bislang nicht untersucht. Das Ergebnis befindet sich aber in guter Übereinstimmung mit medizinsoziologischen Forschungsarbeiten zu anderen Erkrankungen, die zeigen, daß Ausmaß und Qualität sozialer Netzwerke das Coping nicht unwesentlich beeinflussen (100, 167). Zum anderen zeigte sich, daß Frauen nach einer durchgemachten Enzephalitis stärker in ihren Grundfesten erschüttert sind und häufiger zu depressiver Stimmung neigen als Männer. Die Beobachtung, daß Frauen sich in der Bewältigung von Krankheiten offenbar schwerer tun und vermehrt mit Depressivität reagieren, ist nicht ungewöhnlich (4, 8, 29, 57), wird aber häufig wenig beachtet. Unterstellt werden darf, daß hierfür weniger biologische Komponenten, sondern eher soziale Rollenkonzepte verantwortlich sind (119, 169). Sicher liegt es weder im Aufgaben- noch im Möglichkeitsbereich von Neurologen, auf derartige Faktoren Einfluß zu nehmen. Das Wissen darum mag aber zum besseren Verständnis und einer zielgerichteteren Beratung von Patienten beitragen.

Nach Antonovskys Konzept soll der „sense of coherence“ eine zwar von äußeren Umständen beeinflusste, aber letztlich quasi persönlichkeitsimmanente Befähigung, mit Belastungen umzugehen, darstellen: Ein stark ausgeprägtes Kohärenzgefühl soll zur Salutogenese beitragen (5, 52). In dieser Studie war das Kohärenzgefühl alleinstehender Kranker deutlich geringer als das der in einer Partnerschaft lebenden Patienten, desgleichen war das der Epileptiker wesentlich niedriger als das von Patienten ohne Epilepsie. Da aber in unserer gesunden Kontrollgruppe kein Unterschied im Kohärenzerleben zwischen mit oder ohne Partner Lebenden zu finden war und da eine postenzephalitische Epilepsie wohl unzweifelhaft eine organisch begründbare Krankheit ist, muß man sich fragen, ob mit dem „sense of coherence“ tatsächlich ein *präexistenter* protektiver Persönlichkeitsfaktor gemessen wird. In unserer Studie bestand eine hohe Korrelation zwischen Depressivität und gering ausgeprägtem Kohärenzsinn. Ähnliches fanden u.a. Korotkov (92) sowie Schmidt-Rathjens und Mitarbeiter (162), die zeigen konnten, daß mit dem Kohärenzsinn im Wesentlichen Depressivität abgebildet wird. Daß aber ein Mensch, der krank und alleine ist, *reaktiv* depressiv sein kann, erscheint einfühlbar. Aus meiner Sicht deutet einiges darauf hin, daß es sich beim Kohärenzsinn um ein eher fragwürdiges Konstrukt handelt, mit dem *post hoc*

dem Kranken ein individuell in seiner Person begründetes Versagen in der erfolgreichen Krankheitsbewältigung zugeschrieben werden soll. Derartige Vorstellungen aber sollten nicht Eingang in eine empathische ärztliche Grundhaltung finden.

6. Zusammenfassung

Die retrospektive Analyse von 111 Patienten mit akuten Enzephalitiden erbrachte eine sichere ätiologische Zuordnung in 28 % der Fälle; die häufigsten nachweisbaren Erreger waren Varizella-zoster-Virus und Herpes-simplex-Virus-I, letzteres allerdings – bei positiver PCR als Goldstandard - mit knapp 6 % seltener als in der Literatur meist berichtet. An nicht-viralen Erregern sind Mycoplasmen hervorzuheben. Eine mögliche Multiple Sklerose wurde bei 10 % aufgrund multipler Marklagerläsionen und oligoklonaler IgG-Banden als Differentialdiagnose erwogen und bestätigte sich in vier von fünf verfolgbaren Fällen. Die Sensitivität der cranialen Magnetresonanztomographie zum Nachweis parenchymatöser Veränderungen betrug ca. 50 %. Die Sensitivität der Elektroenzephalographie betrug über 80 %.

Ein Drittel der Patienten mußte intensivmedizinisch behandelt werden. Die Letalität war – auch bei Abzug möglicher MS-Fälle - mit knapp 2 % gering und auf (auswärtige) vermeidbare Behandlungsfehler bei Herpes-simplex-Enzephalitiden zurückzuführen. Die follow-up-Untersuchung von 73 Patienten mit durchschnittlich drei Jahre zurückliegender akuter Enzephalitis ergab bei 86 % der Patienten einen günstigen bis befriedigenden Verlauf mit erhaltener Selbständigkeit. Bei den ungünstig verlaufenden Fällen dominierten kognitive Beeinträchtigungen, hochgradige körperliche Behinderungen persistierten bei 4 %.

Die Prognose akuter Enzephalitiden quoad vitam ist sehr günstig, wenn eine konsequente neurologisch-intensivmedizinische Therapie durchgeführt und eine Herpes-simplex-Enzephalitis lege artis virustatisch behandelt wird. Auch die Prognose bezüglich einer längerfristigen Erholung ist überwiegend günstig. Die häufigste Ursache bleibender Morbidität sind symptomatische Epilepsien und bleibende Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit. Bei sorgfältiger syndromatischer Klassifikation ist eine vorsichtige Prognoseeinschätzung durchaus möglich. Günstige Verläufe sind fast immer für produktive Psychosen, für nicht-psychotische akute organische Psychosyndrome ohne Fokalneurologie und für Hirnstammenzephalitiden anzunehmen; bei anderen Syndromen gestaltet sich der Verlauf variabler. Eine prognostisch extrem ungünstige Bedeutung, insbesondere hinsichtlich des kognitiven Niveaus, hat das serien- oder statushafte Auftreten epileptischer Anfälle. Es erscheint indiziert, in derartigen Fällen frühzeitig und mit maximaler therapeutischer Ag-

gressivität antikonvulsiv, evtl. auch „neuroprotektiv“, zu intervenieren.

Während andere bleibende Behinderungen oft erstaunlich gut bewältigt werden, scheint eine Epilepsie als bleibende Krankheitsfolge in hohem Maße zu vermindertem Selbstwertgefühl, einer eher negativen Lebenseinstellung und vermehrter Depressivität zu führen. Frauen und alleinstehende Menschen scheinen eine durchgemachte Enzephalitis und deren Residuen deutlich schlechter bewältigen zu können als Männer und Personen, die Rückhalt in einer Partnerschaft oder in der Familie haben. Diesen Aspekten sollte in der Nachsorge bei Enzephalitispatienten vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Da akute Enzephalitiden seltene Erkrankungen sind und auch in dieser Studie, die in dieser Form und diesem Umfang die bislang einzige bei erwachsenen Patienten ist, für einzelne Subgruppen nur kleine Fallzahlen bestanden, bleibt es ein erstrebenswertes Ziel für die klinische Forschung, die gewonnenen Erkenntnisse durch multizentrische prospektive Untersuchungen an einem umfangreicheren Krankengut zu validieren und zu erweitern.

7. Literaturverzeichnis

1. Abramovitz P, Schwartzman P, Harel D, Lis I, Naot Y. Direct invasion of the central nervous system by *Mycoplasma pneumoniae*: a report of two cases. *J Infect Dis* 1987; *155*: 482-487
2. Achiron A, Barak Y. Multiple sclerosis – from probable to definite diagnosis. *Arch Neurol* 2000; *57*: 974-979
3. Adams RD, Victor M (Hrsg). *Principles of Neurology*, 4th edition. McGraw-Hill, New York 1989
4. Anson O, Paran E, Neumann L, Cherichovsky D. Gender differences in health perception and their predictors. *Soc Sci Med* 1993; *36*: 419-427
5. Antonovsky A. The structure and the properties of the sense of coherence scale. *Soc Sci Med* 1993; *36*: 725-733
6. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; *16*: 689-702
7. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology* 2000; *11*: 220-224
8. Austin JK, Huster GA, Dunn DW, Risinger MW. Adolescents with active or inactive epilepsy or asthma: a comparison of quality of life. *Epilepsia* 1996; *12*: 1228-1238
9. Bähr M. Degeneration und Regeneration verletzter Nervenzellen und Nervenbahnen. In: Herdegen T, Tölle TR, Bähr M (Hrsg) *Klinische Neurobiologie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin 1997: 62-100
10. Bäumler G. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Handanweisung. Verlag für Psychologie. Göttingen, Toronto, Zürich. 1985
11. Bäumler G. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach Stroop. Tafeln. Verlag für Psychologie Dr. C. J. Hogrefe. Göttingen 1985
12. Baum PA, Barkovich AJ, Koch TK, Berg BO. Deep gray matter involvement in children with acute disseminated encephalomyelitis. *Am J Neuroradiol* 1994; *15*: 1275-1283
13. Barnett W, Sigmund D, Roelcke U, Mundt C. Endomorphes paranoid-halluzinatorisches Syndrom durch Borrelienzezephalitis. *Nervenarzt* 1991; *62*: 445-457
14. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock JE, Erbaugh JK. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; *4*: 561-571
15. Bekkelund SI, Pierre-Jerome C, Mellgren SI. Quantitative cerebral MRI in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1996; *94*: 378-382
16. Berlit P. The prognosis and long-term course of viral encephalitis. *J Neuroimmunol* 1988; *20*: 117-125
17. Birbaumer N, Schmidt RF. Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale (EKP). In: *Biologische Psychologie*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1989: 470-480, 501-503
18. Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Burnett BM et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: Normative database spanning 5 decades of life. *Am J Neuroradiol* 1995; *16*: 241-251
19. Bolukbasi O, Ozmenoglu M. Acute disseminated encephalomyelitis associated with tetanus vaccination. *Eur Neurol* 1999; *41*: 231-232
20. Bonhoeffer K. Zur Frage der Klassifikation der symptomatischen Psychosen. *Berliner Klin Wochenschr* 1908; *45*: 2257-2260

21. Bonhoeffer K. Die exogenen Reaktionstypen. Arch Psychiatr Nervenkr 1917: 58: 58-70
22. Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.). Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, 3. Auflage. Kohlhammer Verlag, Stuttgart 1998
23. Bray PF, Culp KW, McFarlin DE, Panitch HS, Torkelson RD, Schlight JP. Demyelinating disease after neurologically complicated primary Epstein-Barr virus infection. Neurology 1992: 42: 278-282
24. Brickenkamp R. Test d2: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test, Handanweisung, 8. Auflage. Hogrefe Verlag, Göttingen 1981
25. Büttner T, Dorndorf W. Virale Enzephalitiden. Erfahrungen mit 53 Patienten aus Mittelhessen. Fortschr Neurol Psychiatr 1988: 56: 315-325
26. Caldemeyer KS, Smith RR, Harris TM, Edwards MK. MRI in acute disseminated encephalomyelitis. Neuroradiology 1994: 36: 216-220
27. Calisher CH. Medically important arboviruses of the United States and Canada. Clin Microbiol Rev 1994: 7: 89-116
28. Caparros-Lefebvre D, Girard-Buttaz I, Reboul S, Lebert F, Cabaret M, Verier A, Steinling M, Pruvo JP, Petit H. Cognitive and psychiatric impairment in herpes simplex virus encephalitis suggest involvement of the amygdalo-frontal pathways. J Neurol 1996: 243: 248-256
29. Carmel S, Anson O, Levenson A, Boneh DY, Maoz B. Life events, sense of coherence and health: gender differences on the kibbutz. Soc Sci Med 1991: 32: 1089-1096
30. Cavazos JE, Das I, Sutula TP. Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. J Neurosci 1994: 14: 3106-3121
31. Čižman M, Jazbec J. Etiology of acute encephalitis in childhood in Slovenia. Pediatr Infect Dis J 1993: 12: 903-908
32. Daif A, Obeid T, Yaqub B, Abdul Jabbar M. Unusual presentation of tuberculous meningitis. Clin Neurol Neurosurg 1992: 94: 1-5
33. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TCS, Harding B, Neville BGR. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. Brain 2000: 123: 2407-2422
34. De Carli C, Kaye JA, Horwitz B, Rapoport SI. Critical analysis of the use of computer-assisted transverse axial tomography to study human brain in aging and dementia of the Alzheimer type. Neurology 1990: 40: 872-883
35. DeGiorgio CM, Tomiyasu U, Gott PS, Treiman DM. Hippocampal pyramidal cell loss in human status epilepticus. Epilepsia 1992: 33: 23-27
36. DeQuardo JR, Goldman M, Tandon R. VBR in schizophrenia: relationship to family history of psychosis and season of birth. Schizophrenia Research 1995: 20: 275-285
37. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg.). Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen 1991
38. Domingues RB, Fink MCD, Tsanaclis AMS, de Castro CC, Cerri GG, Mayo MS, Lakeman FD. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. J Neurol Sci 1998: 157: 148-153
39. Faidas A, Shepard DL, Lim J, Nelson JE, Baddour LM. Magnetic resonance imaging in listerial brain stem encephalitis. Clin Infect Dis 1993: 16: 186-187

40. Felgenhauer K. Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 5. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1998: 1341-1358
41. Flügel KA. Prognose der Enzephalitiden und Meningitiden. Lebensversicherungsmedizin 1983; 7: 161-165
42. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189-198
43. Fydrich T, Geyer M, Hessel A, Sommer G, Brähler E. Fragebogen zur Sozialen Unterstützung (F-SozU): Normierung an einer repräsentativen Stichprobe. Diagnostica 1999; 45: 212-216
44. Gass P. Cerebrale Ischämie und Epilepsie. In: Herdegen T, Tölle TR, Bähr M (Hrsg) Klinische Neurobiologie. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin 1997: 189-220
45. Golden JC. Identification of brain disorders by the Stroop color and word Test. Journal of Clinical Psychology 1976; 32: 654-658
46. Grotta J, Nelson W, Matocha J. Listeria encephalitis. Arch Neurol 1981; 38: 200
47. Guglielminotti J, Lellouche N, Maury E, Alzieu M, Guidet B, Offenstadt G. Clin Infect Dis 2000; 30: 209-210
48. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological finding and tumour association in 50 patients. Brain 2000; 123: 1481-1494
49. Halonen P. Vaccination against tick-borne encephalitis and case rates in Finland in 1980-1990. Ellipse 1991; 29: 453-454
50. Hansen HC, Assmann J, Arlt A, Goossens-Merkel H, Kunze K und die Mitarbeiter der Hamburger Enzephalitisstudie. Inzidenz, Morbidität und Mortalität der akuten Virus-enzephalitis im Erwachsenenalter. Hamburger Erhebungen des Zeitraums 1980-1990. Hamburger Ärzteblatt 1994; 48: 66-71
51. Hauer MP, Uhl M, Allmann KH, Laubenberger J, Zimmerhackl LB, Langer M. Comparison of turbo inversion recovery magnitude (TIRM) with T2-weighted turbo spin-echo and T1-weighted spin-echo MR imaging in the early diagnosis of acute osteomyelitis in children. Pediatr Radiol 1998; 28: 846-850
52. Heim E. Coping – Erkenntnisstand der 90er Jahre. Psychother Psychosom Med Psychol 1998; 48: 321-337
53. Heinze HJ, Weissenborn K, Münte TF. Endogene evozierte Potentiale. Acta Neurol 1986; 13: 61-65
54. Helmchen H, Reischies FM. Normales und pathologisches kognitives Altern. Nervenarzt 1998; 69: 369-378
55. Hermann BP, Vickrey B, Hays RD, Cramer J, Devinsky O, Meador K, Perrine K, Myers LW, Ellison GW. A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. Epilepsy Res 1996; 25: 113-118
56. Hermann W, Engelmann L, Böhm R, Schulz A. Fehldiagnosen bei tuberkulöser Meningitis (Abstract). 13. Arbeitstagung der Arbeitsgemeinschaft für Neurologische Intensivmedizin (ANIM), Saarbrücken 1996
57. Hessel A, Heim E, Geyer M, Brähler E. Krankheitsbewältigung in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe. Situative, soziodemographische und soziale Einflußfaktoren. Psychother Psychosom Med Psychol 2000; 50: 311-321

58. Hilgenstock F. Zur Klinik der akuten Virusenzephalitis. *Fortschr Neurol Psychiat* 1975; 43: 81-97
59. Hills MD, Baker PG. Relationship among epilepsy, social stigma, self-esteem, and social support. *J Epilepsy* 1992; 5: 231-238
60. Höllinger P, Matter L, Sturzenegger M. Normal MRI findings in herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol* 2000; 247: 799-801
61. Hokkanen L, Poutiainen E, Valanne L, Salonen O, Iivanainen M, Launes J. Cognitive impairment after acute encephalitis: comparison of herpes simplex and other aetiologies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 478-484
62. Hokkanen L, Salonen O, Launes J. Amnesia in acute herpetic and nonherpetic encephalitis. *Arch Neurol* 1996; 53: 972-978
63. Hokkanen L, Launes J. Cognitive recovery instead of decline after acute encephalitis: a prospective follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 222-227
64. Hulihan JF, Bebin EM, Westmoreland BF. Bilateral periodic lateralized epileptiform discharges in Mycoplasma encephalitis. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 292-294
65. Immuno GmbH (Hrsg). *Endemie-Atlas FSME* 1994. Immuno GmbH, Heidelberg 1993 .
66. Janz D. Was ist eine schwere Epilepsie? *Nervenarzt* 1989; 60: 1-9
67. Jensen TH, Hansen PB, Brodersen P. Ondine's curse in listeria monocytogenes brain stem encephalitis. *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 505-506
68. Jernigan TL, Press GA, Hesselink JR. Methods for measuring brain morphologic features on magnetic resonance images. Validation and normal aging. *Arch Neurol* 1990; 47: 27-32
69. Johnson RT. Acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 219-226
70. Johnson RT. *Viral infections of the nervous system*, 2nd edition. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998
71. Just M, Krämer G, Higer HP, Thömke F, Pfannenstiel P. MRI of Listeria rhombencephalitis. *Neuroradiology* 1987; 29: 401-402
72. Kaiser R. Tick-borne encephalitis in southwestern Germany. *Infection* 1996; 24: 398-399
73. Kaiser R, Vollmer H, Schmidtke K, Rauer S, Berger W. Verlauf und Prognose der FSME. *Nervenarzt* 1997; 68: 324-330
74. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98. A prospective study of 656 patients *Brain* 1999; 122: 2067-2078
75. Kalita J, Misra UK. Comparison of CT scan and MRI findings in the diagnosis of Japanese encephalitis. *J Neurol Sci* 2000; 174: 3-8
76. Kalkman PH, Allan S, Birchall IWJ. Magnetic resonance imaging of limbic encephalitis. *Can Assoc Radiol J* 1993; 44: 121-124
77. Kanter DS, Horensky D, Sperling RA, Kaplan JD, Malachowski Me, Churchill WH. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 1995; 45: 824-827
78. Kaplan CP, Bain KP. Cognitive outcome after emergent treatment of acute herpes simplex encephalitis with acyclovir. *Brain Inj* 1999; 13: 935-941
79. Kapur N, Barker S, Burrows EH, Ellison D, Brice J, Illis LJ, Scholey K, Colbourn C, Wilson B, Loates M. Herpes simplex encephalitis: long term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1334-1342
80. Kastner S. *Virale Meningitis/Meningoenzephalitis und Enzephalitis bei Erwachsenen in Niedersachsen für die Jahre 1980-1991. Dissertation, Medizinische Hochschule Hannover* 1995

81. Kennard C, Swash M. Acute viral encephalitis – its diagnosis and outcome. *Brain* 1981; *104*: 129-148
82. King G, Schwarz GA, Slade HW. Acute cerebellar ataxia of childhood. Report of nine cases. *Pediatrics* 1958; *21*: 731-745
83. Kinoshita A, Hayashi M, Miyamoto K, Oda M, Tanabe H. Inflammatory demyelinating polyradiculitis in a patient with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; *60*: 87-90
84. Klein SK, Hom DL, Anderson MR, Latrizza AT, Toltzis P. Predictive factors of short-term neurologic outcome in children with encephalitis. *Pediatr Neurol* 1994; *11*: 308-312
85. Klemola E, Kääriäinen L, Ollila O, Pettersson T, Jansson E, Haapanen L, Lapinleimu K, Forssell P. Studies on viral encephalitis. *Acta Med Scand* 1965; *177*: 707-716
86. Klockgether T, Döller G, Wüllner U, Persen D, Dichgans J. Cerebellar encephalitis in adults. *J Neurol* 1993; *240*: 17-20
87. Kohler J, Winkler T, Wakhloo AK. Listeria brainstem encephalitis: two own cases and literature review. *Infection* 1991; *19*: 36-40
88. Kodama T, Numaguchi Y, Gellad FE, Dwyer BA, Kristt DA. Magnetic resonance imagin of limbic encephalitis. *Neuroradiology* 1991; *33*: 520-523
89. Kolski H, Ford-Jones EL, Richardson S, Petric M, Nelson S, Jamieson F, Blaser S, Gold R, Otsubo H, Heurter H, MacGregor D. Etiology of acute childhood encephalitis at the hospital for sick children, Toronto, 1994-1995. *Clin Infect Dis* 1998; *26*: 398-409
90. Kopp UA, Thöne AIT. Kompensationsstrategien und Selbständigkeit im Alltag bei hirngeschädigten Patienten mit Gedächtniseinbußen. *Z Neuropsycholog* 1999; *10*: 244-250
91. Kornetova NV. Varianty tuberkuleza mozgovykh obolochek u vzroslykh. [Variants of meningeal tuberculosis in adults: engl. Abstract] *Probl Tuberk* 1990; *12*: 26-28
92. Korotkov DL. An assessment of the (short-form) sense of coherence personality measure: Issues of validity and well-being. *Personality Ind Diff* 1993; *14*: 575-583
93. Koskiniemi M, Manninen V, Vaheri A, Sainio K, Eistola P, Karli P. Acute Encephalitis. *Acta Med Scand* 1981; *209*: 115-120
94. Koskiniemi M, Vaheri A. Effect of measles, mumps, rubella vaccination on pattern of encephalitis in childhood. *Lancet* 1989; *I*: 31-34
95. Koskiniemi M, Rautonen J, Lehtokoski-Lehtiniemi E, Vaheri A. Epidemiology of encephalitis in children: a 20-year survey. *Ann Neurol* 1991; *29*: 492-497
96. Koskiniemi M, Korppi M, Mustonen K, Rantala H, Mutttilainen M, Herrgard E, Ukkonen P, Vaheri A, Study Group. Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study. *Eur J Pediatr* 1997; *156*: 541-545
97. Krampen G. Handlungstheoretische Persönlichkeitspsychologie. Hogrefe Verlag, Göttingen 1987
98. Krampen G. Fragebogen zu Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen (FKK). Hogrefe Verlag, Göttingen 1991
99. Kunze K (Hrsg.). Praxis der Neurologie, 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999
100. Lairaiter A (Hrsg.). Soziales Netzwerk und soziale Unterstützung. Huber Verlag, Bern 1993
101. Lauer G, Ehrhart K, Fieber T, Brandt T, Hund E. Zur Differentialdiagnose von tuberkulöser Meningoenzephalitis, schizophrener Psychose und schwerer Konfliktreaktion. 1996; *23*: 296-297

102. Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W, Olbrich A, Pataria E, Aull S, Bacher J, Leutmezer F, Gröppel G, Deecke L, Baumgartner C. Health-related quality of life (HLRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 1999; 8: 88-92
103. Leidy NK, Elixhauser A, Vickrey B, Means E, William MK. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 162-166
104. Levin HS, Williams D, Crofford M, High WM, Eisenberg HM, Amparo EG et al. Relationship of depth of brain lesions to consciousness and outcome after closed head injury. *J Neurosurg* 1988; 69: 861-866
105. Logar M, Arnez M, Kolbl J, Avsic-Zupanc T, Strle F. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. *Infection* 2000; 28: 74-77
106. Loring DW, Martin RC, Meador KJ. Psychometric construction of the Rey-Osterrieth Complex Figure. *Arch Clin Neuropsychol* 1990; 5: 1-14
107. Mader I, Stock KW, Ettlin T, Probst A. Acute disseminated encephalomyelitis: MR and CT features. *AJNR* 1996; 17: 104-109
108. Maercker A. Kohärenzsinn und persönliche Reifung als salutogenetische Variablen. In: Margraf J, Siegrist J, Neumer S (Hrsg) *Gesundheits- oder Krankheitstheorie?* Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998
109. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation. The Barthel index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65
110. Marrie RA, Wolfson C, Sturkenboom MCJM, Gout O, Heinzlef O, Rouillet E, Abenhaim L. Multiple sclerosis and antecedent infections. A case-control study. *Neurology* 2000; 54: 2307-2310
111. Martin C, Enbom M, Soderstrom M, Fredrikson S, Dahl H, Lycke J, Bergstrom T, Linde A. Absence of seven human herpesviruses, including HHV-6, by polymerase chain reaction in CSF and blood from patients with multiple sclerosis and optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 280-283
112. Masur H. *Skalen und Scores in der Neurologie*, 2. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart 2000: 265-270
113. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 321-326
114. Meierkord H, Wiesmann U, Niehaus L, Lehmann R. Structural consequences of status epilepticus demonstrated with serial magnetic resonance imaging. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 127-132
115. Meldrum B, Vigouroux RA, Brierly JB. Systemic factors and epileptic brain damage: prolonged seizures in paralyzed artificially ventilated baboons. *Arch Neurol* 1973; 29: 82-87
116. Meyer H, Johnson RT, Crawford IP, Dascomb HE, Rogers NG. Central nervous system syndromes of "viral" etiology. *Am J Med* 1960; 34: 334-347
117. Miller DH, Scaravilli F, Thomas CDT, Harvey P, Hirsch NP. Acute disseminated encephalomyelitis presenting as a solitary brainstem mass. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 920-922
118. Miller JD, Ross CAC. Encephalitis. A four-year survey. *Lancet* 1968; 1: 1121-1126

119. Möller-Leimkühler AM. Sozialer Status und Geschlecht. Zur Aktualität sozialer Ungleichheit bei psychiatrischen Erkrankungen. *Nervenarzt* 1999; 70: 970-980
120. Munch M, Hvas J, Christensen T, Möller-Larsen A, Haahr S. The implications of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis – a review. *Acta Neurol Scand Suppl* 1997; 169: 59-64
121. Mungas D. Differential clinical sensitivity of specific parameters of the Rey Auditory-Verbal Learning Test. *J Consult Clin Psychology* 1983; 51: 848-855
122. Murray BJ, Apetauerova D, Scammell TE. Severe acute disseminated encephalomyelitis with normal MRI at presentation. *Neurology* 2000; 55: 1237-1238
123. Myhr KM, Riise T, Barrett-Connor E, Myrnes H, Vedeler C, Gronning-M, Kalvenes MB, Nyland H. Altered antibody pattern to Epstein-Barr virus but not to other herpesviruses in multiple sclerosis: a population based case-control study from western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 539-542
124. Nara T, Hamano S, Nozaki H, Tanaka Y, Shimizu M, Noda Y, Atsukawa K, Arita J, Horita H, Maekawa K. [Epileptogenesis of acute encephalitis and acute encephalopathy: epilepsy with its onset in the acute phase and without a latent period: engl. Abstract] *No To Hattatsu* 200; 32: 261-267
125. Neugröschl C, von Sohsten S, Doll A, Jaques C, Guiraud-Chaumeil C, Warter JM, Dieemann JL. IRM medullaire dans la sclérose en plaques: comparaison des séquences turbo-spin echo et turbo-IRM *J Neuroradiol* 1998; 25: 263-267
126. Neumärker KJ, Dudeck U, Plaza P. Borrelien-Enzephalitis und Katatonie im Jugendalter. *Nervenarzt* 1989; 60: 115-119
127. Neumann J, Wolfram H. Anwendung des Mehrfachwahl-Wortschatztests zur Erfassung des prämorbid-intelligenzniveaus. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 1978; 30: 721-730
128. Nevander G, Inguar M, Auer R. Status epilepticus in well oxygenated rats causes neuronal necrosis. *Ann Neurol* 1985; 18: 281-290
129. Nicolosi A, Hauser WA, Beghi E, Kurland LT. Epidemiology of central nervous system infections in Olmsted county, Minnesota, 1950-1981. *J Infect Dis* 1986; 154: 399-408
130. Niedersächsisches Landesamt für Statistik 2001. (www.nls.niedersachsen.de/Ueberblick/Bevoelkerung/html)
131. Noack H, Bachmann N, Oliveri M, Kopp HG, Udris I. Fragebogen zum Kohärenzgefühl, Bern 1991 (unveröffentl. Manuskript, zitiert nach Maercker 1998)
132. Oliver J, Huxley PJ, Bridges K, Mohamad H. Quality of life and mental health services. Routledge, London 1996
133. Olivero WC, Deshmukh P, Gujrati M. Bilateral enhancing thalamic lesions in a 10 year old boy: case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 633-635
134. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie* 1944; 30: 286-356
135. Pantel J, Schröder J, Essig M, Popp D, Dech H, Knopp MV et al. Quantitative magnetic resonance imaging in geriatric depression and primary degenerative dementia. *Journal of Affective Disorders* 1997; 42: 69-83
136. Park CL, Cohen LJ, Murch RL. Assessment and prediction of stress related growth. *J Personality* 1995; 71-105
137. Patel SP, Friedman RS. Neuropsychiatric features of acute disseminated encephalomyelitis: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 1: 534-540

138. Pellegrini M, O'Brien TJ, Hoy J, Sedal L. Mycoplasma pneumoniae infection associated with an acute brainstem syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 203-206
139. Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. A Quantitative Magnetic Resonance Imaging Study of Changes in Brain Morphology From Infancy to Late Adulthood. *Arch Neurol* 1994; 51: 874-887
140. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Rieder G, Förderreuther S, Schmidt S, Kapfhammer HP. Catatonic syndrome in acute severe encephalitis due to Borrelia burgdorferi infection. *Neurology* 1993; 43: 433-435
141. Platzeck C, Foerster EC, Schneider MU, Lang C, Ehret W, Arenander H, Rödl W, Domschke W. Enzephalitis bei Legionella-Bozemanii-Pneumonie. *Dtsch Med Wschr* 1990; 115: 1956-1959
142. Pönkä A, Pettersson T. The incidence and aetiology of central nervous system infections in Helsinki in 1980. *Acta Neurol Scand* 1982; 66: 529-535
143. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231
144. Potasman I, Liberson A, Krimerman S. Legionella infection mimicking herpes encephalitis. *Crit Care Med* 1990; 18: 453-454
145. Prange H. Infektionskrankheiten des Nervensystems. Chapman & Hall, Weinheim 1995
146. Priebe S, Gruyters T, Heinze M, Hoffmann C, Jäkel A. Subjektive Evaluationskriterien in der psychiatrischen Versorgung – Erhebungsmethoden für Forschung und Praxis. *Psychiat Prax* 1995; 22: 140-144
147. Priem S, Krause A. Labordiagnostik der Lyme Borreliose. In: Krause A, Burmester G (Hrsg). Lyme Borreliose. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999: 17-24
148. Rabbitt P, Lowe C. Patterns of cognitive ageing. *Psychol Res* 2000; 63: 308-316
149. Rantala H, Uhari M, Uhari M, Saukkonen AL, Sorri M. Outcome after childhood encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 858-867
150. Rätty L, Hamrin E, Söderfeldt B. Quality of life in newly-debuted epilepsy. An empirical study. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 221-226
151. Rautonen J, Koskineniemi M, Vaheri A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 441-446
152. Robert-Koch-Institut (Hrsg). Wichtige Infektionskrankheiten in Deutschland – zur Situation im Jahr 1999. Teil 4: Infektionen des Zentralnervensystems - 2. Folge. *Epidemiologisches Bulletin* 36/2000
153. Rosenberg SJ, Ryan JJ, Prifiteria A. Rey Auditory-Verbal Learning Test performance in patients with and without memory impairment. *J Clin Psychol* 1984; 40: 785-787
154. Rousselle C, Floret D, Cochat P, Reignier F, Wright C. Encephalite aigue a Borrelia burgdorferi (maladie de Lyme) chez un enfant algerien. *Pediatric* 1989; 44: 265-269
155. Ruef C. Die Enzephalitis beim Erwachsenen. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1109-1116
156. Sadowski R, Neukäter W. Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) in Neurologie und Psychiatrie. In: Jörg J, Hielscher H (Hrsg) Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis, 4. Auflage. Springer Verlag Berlin, Heidelberg 1997: 282-305
157. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, Veilleux M, Francis G. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000; 54: 1370-1372

158. Sanders VJ, Felisan S, Waddell A, Tourtellotte WW. Detection of herpesviridae in postmortem multiple sclerosis brain tissue and controls by polymerase chain reaction. *J Neurovirol* 1996; 2: 249-258
159. Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. Infections of the central nervous system, 2nd edition. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997
160. Schlaffer G. Katamnese und prognostische Kriterien bei 78 Patienten mit viraler Enzephalitis/Meningoenzephalitis. Dissertation. Medizinische Fakultät der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg, 1991
161. Schmidt H, Korinthenberg R, Fahrenndorf G. Mycoplasma-pneumoniae-Enzephalitis. *Fortschr Röntgenstr* 1987; 147: 32-35
162. Schmidt-Rathjens C, Benz D, Van Damme D, Feldt K, Amelang M. Über zwiespältige Erfahrungen mit Fragebögen zum Kohärenzsinn sensu Antonovsky. *Diagnostica* 1997; 4: 327-346
163. Schmutzhard E. Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000
164. Schroth G, Kretzschmar K, Gawehn J, Voigt K. Advantage of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cerebral infection. *Neuroradiology* 1987; 29: 120-126
165. Schuchardt V. Akutverlauf und Langzeitprognose intensivmedizinisch behandelter Entzündungen des Nervensystems. Thieme Verlag Stuttgart 1991: 73-118
166. Schwarz S, Knauth M, Schwab S, Walter-Sack, Bonmann E, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis after parenteral therapy with herbal extracts: a report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 516-518
167. Schwarzer R, Leppin A. Sozialer Rückhalt, Krankheit und Gesundheitsverhalten. In: Schwarzer R (Hrsg) *Gesundheitspsychologie*. Hogrefe Verlag, Göttingen 1990
- function in the elderly. In *J Geriatr Psychiatry* 1986; 1: 135-140
169. J, Möller-Leimkühler AM. Gesellschaftliche Einflüsse auf Gesundheit und Krankheit. In: Schwarz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J (Hrsg) *Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen*. Urban und Schwarzenberg, München, Wien 1998: 94-109
170. Silpapojakul K, Ukkachike C, Krisananapan S, Silpapojakul K. Rickettsial meningitis and encephalitis. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1753-1757
171. Singh S, Alexander M, Korah IP. Acute disseminated encephalomyelitis: MR imaging features. *AJR* 1999; 173: 1101-1107
172. Sirén J, Seppäläinen AM, Launes J. Is EEG useful in assessing patients with acute encephalitis treated with acyclovir? *Electroenc Clin Neurophys* 1998; 107: 296-301
173. Sivertsen B, Christensen PB. Acute encephalitis. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 156-159
174. Sköldenberg B, Forsgren M, Alestig K, Bergstrom T, Burman L, Dahlqvist E, Forkman A, Frydén A, Lövgren K, Norlin A, Norrby R, Olding-Stenkvisst E, Stiernstedt G, Uhnöo J, de Vahl K. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984; II: 707-711
175. Sočan M, Ravnik I, Benčina D, Dovč P, Zakotnik B, Jazbec J. Neurological symptoms in patients whose cerebrospinal fluid is culture- and/or polymerase chain reaction-positive for *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 32: e31-35
176. Solomon T, Dung NM, Kneen R, Gainsborough M, Vaughn DW, Khanh VT. Japanese encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 405-415

177. Sommer G, Fydrich T. Entwicklung und Überprüfung eines Fragebogens zur sozialen Unterstützung (F-SOZU). *Diagnostica* 1991; 37: 160-178
178. Spieker S, Petersen D, Rolfs A, Fehrenbach F, Kuntz R, Seuffer RH, Fetter M, Dichgans J. Acute disseminated encephalomyelitis following Pontiac fever. *Eur Neurol* 1998; 40: 169-172
179. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Oxford University Press, New York, Oxford 1991: 52-56, 138-142, 149-157, 168-176, 219-227
180. Statistisches Landesamt Hamburg 2001. www.hamburg.de/Behoerden/StaLa/zeit/zeit1Tab1/htm
181. Straub J, Chofflon M, Delavelle J. Early high-dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: a successful recovery. *Neurology* 1997; 49: 1145-1147
182. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-662
183. Studahl M, Bergström T, Hagberg L. Acute viral encephalitis in adults – a prospective study. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 215-220
184. Tien RD, Felsberg GJ, Osumi AK. Herpesvirus infections of the CNS: MR findings. *AJR* 1993; 161: 167-176
185. Trautmann M, Wagner M, Stoltenburg-Didinger G, Bruckner O, Bringmann A. Rhombenzephalitis durch *Listeria monocytogenes*: Klinische und pathologisch-anatomische Befunde bei einer seltenen Enzephalitisform. *Nervenarzt* 1982; 53: 705-709
186. Tsuchiya K, Inaoka S, Mizutani Y, Hahiya J. Fast fluid-attenuated inversion-recovery MR of intracranial infections. *AJNR* 1997; 18: 909-913
187. Tsuchiya K, Katase S, Yoshino A, Hachiya J. Diffusion-weighted MR imaging of encephalitis. *AJR* 1999; 173: 1097-1099
188. Upton D. Social support and emotional adjustment in people with chronic epilepsy. *J Epilepsy* 1993; 6: 105-111
189. Utley TFM, Ogden JA, Gibb A, McGrath N, Anderson NE. The long-term neuropsychological outcome of herpes simplex encephalitis in a series of unselected survivors. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997; 3: 180-189
190. van der Meyden CH, de Villiers JFK, Middlecote BD, Terblanché J. Gadolinium ring enhancement and mass effect in acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology* 1994; 36: 221-223
191. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-607
192. van Zomeren AH, Brouwer WH. Assessment of attention. In: Crawford JR, Parker DM, McKinlay WW (eds) *A handbook of neuropsychological assessment*. Lawrence Erlbaum Associates Ltd, East Sussex, 1992: 241-266
193. Visser RSH. Manual of the Complex Figure Test. Swets & Zeitlinger, Amsterdam 1973
194. von Economo C. Encephalitis lethargica. *Wien Klin Wschr* 1917; 30: 581-585
195. Wandinger K, Jabs W, Siekhaus A, Bubel S, Trillenberger P, Wagner H, Wessel K, Kirchner H, Hennig H. Association between clinical disease activity and Epstein-Barr virus reactivation in MS. *Neurology*. 2000; 55: 178-84
196. Wang PN, Fuh WL, Liu HC, Wang SJ. Acute disseminated encephalomyelitis in middle-aged or elderly patients. *Eur Neurol* 1996; 36: 219-223

197. Wasterlain CG, Denson GF, Penix LR, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993; *34* (Suppl 1): S37-S53
198. Weiss S, Carter S: Course and prognosis of acute cerebellar ataxia in children. *Neurology* 1959; *9*: 711-721
199. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C, Liu C, Pazin G, Alford CA, NAID Collaborative antiviral study group. Herpes simplex encephalitis. Clinical assessment. *JAMA* 1982; *247*: 317-320
200. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY, Hanley D, Nahmias AJ, Soong SJ. NIAID Collaborative antiviral study group. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1986; *314*: 144-149
201. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990; *323*: 242-250
202. Wieshmann UC, Woermann FG, Lemieux L, Free SL, Bartlett PA, Smith SJM, Duncan JS, Stevens JM, Shorvon SD. Development of hippocampal atrophy: a serial magnetic resonance imaging study in a patient who developed epilepsy after generalized status epilepticus. *Epilepsia* 1997; *38*: 1238-1241
203. Wilde M, Haslam C. Living with epilepsy: a qualitative study investigating the experiences of young people attending outpatients clinics in Leicester. *Seizure* 1996; *5*: 63-72
204. Windorfer A, Rohde U, Windelboth V. Häufigkeit von Meningitiden und Enzephalitiden bei Kindern und Erwachsenen. Erhebungen in Niedersachsen für das Jahr 1987. *Dt Ärzteblatt* 1992; *89*: 950-955
205. Wolfram H, Wiczorek V. Zur Messung des prämorbidem Leistungsniveaus. *Nervenarzt* 1990; *61*: 495-498
206. Zeman A, Bamford JM, Warlow CP, Mitchell RG. Listeria encephalitis with intermittent symptoms and serological diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; *51*: 458-459

8. Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ADEM	akute demyelinisierende Enzephalomyelitis
ADL	activities of daily living
ARDS	adult respiratory distress syndrome
BDI	Beck-Depressions-Inventar
cCT	craniales Computertomogramm
cMRT	craniales Magnetresonanztomogramm
CMV	Cytomegalie-Virus
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CT	Computertomogramm, Computertomographie
DD	Differentialdiagnose
EEG	Elektroenzephalogramm
EG	Enzephalitisgruppe
EKP	ereignis-korrelierte Potentiale
EBV	Epstein-Barr-Virus
FKK	Fragebogen zu Kompetenz- und Kontrollüberzeugungen
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
F-SozU	Fragebogen zur Sozialen Unterstützung
FSB	Farbstrichbenennen (Teil des Farbe-Wort-Interferenz-Testes)
FWL	Farbwortlesen (Teil des Farbe-Wort-Interferenz-Testes)
HSE	Herpes-simplex-Enzephalitis
HSV-1	Herpes-simplex-Virus Typ 1
HSV-2	Herpes-simplex-Virus Typ 2
INT	Interferenztest (Teil des Farbe-Wort-Interferenz-Testes)
J	Jahre
KBR	Komplementbindungsreaktion
KG	Kontrollgruppe, bzw. auch Kraftgrad
KM	Kontrastmittel
li	links
LP	Lumbalpunktion
m	männlich
MDEM	multiphasische demyelinisierende Enzephalomyelitis
MMST	Mini-Mental-Status-Test
Mon	Monate
MRT	Magnetresonanztomogramm, Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose

OKB	oligoklonale IgG-Banden
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PRB	persönliche Reifung nach Belastung
re	rechts
SD	Standardabweichung
SOC	sence of coherence (Kohärenzsinn)
Tab.	Tabelle
TIRM	turbo inversion recovery magnitude
VZV	Varizella-zoster-Virus
w	weiblich
VBR	ventricle-brain-ratio
WML	white matter lesions
WST	Wortschatztest
ZNS	Zentralnervensystem

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne den immensen Fleiß und das große Engagement folgender Mitarbeiterinnen: Frau cand. med. Christine Kratzer hat einen großen Teil der retrospektiven Aktendurchsicht übernommen, die meisten neuropsychologischen Tests durchgeführt und diese ausgewertet. Frau cand. med. Isabel Asholt hat ebenfalls einen Teil der neuropsychologischen Tests durchgeführt, hat zahlreiche Kontrollpersonen für den neuropsychologischen und psychosozialen Teil der Studie akquiriert und hat die Fragebögen zu psychosozialen Krankheitsfolgen ausgewertet. Frau cand. med. Eva Herrmann hat unter ärztlicher Supervision die MRT-Messungen mit durchgeführt, die qualitativen Ergebnisse der MRT-Untersuchungen zusammengetragen und bearbeitet sowie die planimetrische Bestimmung der ventricle-brain-ratio durchgeführt. Frau Dr. med. Katrin Wetzel (Neurologische Klinik der Charité) hat die akustisch ereigniskorrelierten Potentiale durchgeführt und ausgewertet. Die Zusammenarbeit mit den Genannten war nicht nur eine unersetzliche Hilfe, sondern auch allzeit ein großes Vergnügen!

Frau Dipl.-Psych. Ute Kopp (Neurologische Klinik der Charité) hat uns bei der Auswertung der neuropsychologischen Tests und der Fragebögen wertvolle methodische Hilfe geleistet.

Frau Dr. rer. soc. Anne Maria Möller-Leimkühler (Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München) hat uns intensiv bei der methodischen Konzeption und Auswertung des psychosozialen Teils der Untersuchung beraten.

Herr Dr. med. Claus Zimmer (Abt. Neuroradiologie im Institut für Radiologie, Charité Campus Mitte) hat uns bei der methodischen Konzeption der MRT-Studie zur Seite gestanden und hat die Befundung der cMRTs übernommen.

Frau Bianca Müller, MTA (Neurologische Klinik der Charité), hat mit großer Sorgfalt die MRT-Untersuchungen durchgeführt.

Frau Dipl.-Math. Gerda Siebert (Institut für Medizinische Biometrie der Charité) hat uns geduldig bei der statistischen Auswertung beraten.

Herr Axel Lipp (Neurologische Klinik der Charité) war eine große Stütze im Aufbau der Datenbank und unser Rettungsanker, wenn immer der Computer uns zur Verzweiflung brachte.

Herrn Prof. Dr. med. Norbert Suttrop (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie der Charité) danke ich für die Erlaubnis zur Akteneinsicht bei Patienten seiner Klinik.

Herrn Dr. med. Karl-Titus Hoffmann (Bereich Röntgen-Diagnostik der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité Campus Virchow-Klinikum), danke ich für die Hilfe bei der Durchsicht der MRT-Aufnahmen aus dem Campus Virchow-Klinikum.

Sofern Befunde nicht aus zuverlässigen Krankenhäusern mitgebracht wurden, entstammen die infektiologischen Befunde dem Institut für Virologie (Direktor: Prof. Dr. med. Detlev Krüger) und dem Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Direktor: Prof. Dr. Dr. med. Ulf Goebel) der Charité; die Blutuntersuchungen wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie (Direktor: Prof. Dr. med. Eckart Köttgen) der Charité durchgeführt, die neuroradiologischen Untersuchungen in der Abteilung für Neuroradiologie (Abteilungsleiter Prof. Dr. med. Rüdiger Lehmann) im Institut für Radiologie der Charité Campus Mitte (Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm) oder im Bereich Röntgendiagnostik der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité Campus Virchow-Klinikum (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Roland Felix).

Der Forschungskommission der Charité danke ich für finanzielle Unterstützung in Form einer Anschubfinanzierung, durch die wir die MRT-Filme und Probanden-Honorare bezahlen konnten.

Mein besonderer Dank gilt den Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, und deren Angehörigen, sowie allen Personen, die sich für eine Kontrollgruppe zur Verfügung stellten, für ihre Geduld und Auskunftsbereitschaft.

Viele Kolleginnen und Kollegen der Neurologischen Klinik, die ich nicht alle namentlich aufzählen kann, haben mir zu verschiedensten Fragen zahlreiche Tips und Anregungen gegeben und mich während der Durchführung und dem Zusammenschreiben der Arbeit uneigennützig von Routine-Aufgaben entlastet.

Daß bei allem wissenschaftlichen Wettbewerb ein derart angenehmes und freundschaftliches Klima an unserer Klinik herrscht, ist wesentlich Herrn Prof. Dr. med. Karl Max Einhäupl zuzuschreiben. Ihm als meinem neurologischen und akademischen Lehrer und Chef gilt mein herzlichster Dank für viele Jahre der Förderung und seine stets konstruktive Kritik.

Mein lieber Mann Falk Ulrich war unseren Töchtern in der Entstehungszeit dieser Arbeit nicht selten Vater *und* Mutter. Für seine immerwährende Unterstützung, seine Geduld und sein Verständnis danke ich ihm von ganzem Herzen.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich an Eides statt,
daß gegen mich keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,
daß von mir weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder
angemeldet wurde,
daß die vorliegende Habilitationsschrift von mir selbst ohne unzulässige Hilfe Dritter ver-
faßt und die beschriebenen Ergebnisse von mir selbst gewonnen wurden,
daß die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften sowie
die Literatur vollständig angegeben sind,
daß mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 16. März 2001

.